CÁC NGUYÊN LÝ

Y HỌC NỘI KHOA

HARRISON

TẬP 1

HARRISON'S

PRINCIPLES
OF INTERNAL MEDICINE

MC GRAW-HILL BOOK COMPANY

CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC NỘI KHOA

Harrison

Tập I

TỔ CHỨC BIÊN SOẠN

- JEAN D. WILSON, M.D.
  Giáo sư nội khoa, Trường tổng hợp Texas,
  Trung tâm y tế Tây nam. Dallas
- EUGENE BRAUNWALD, A.B., M.D., M.A. (Hon.), M.D. (Hon.)
  Giáo sư vật lý lý thuyết và ứng dụng Hersey,
  Trường đại học y khoa Harvard; Chủ nhiệm khoa y. Bệnh viện dành cho phụ nữ, Boston.
- KURT J. ISSELBACHER, A.B., M.D.
  Giáo sư y học Trường đại học y khoa Harvard
  Giám đốc trung tâm ung thư, Bệnh viện đa khoa Massachusetts, Boston.
- ROBERT G. PETERSDORF., A.B, M.D., M.A. (Hon.), D.Sc. (Hon.), M.D. (Hon), L.H.D. (Hon.)
  Chủ tịch Hội các đồng nghiệp y học Mỹ, Waghington, D.C.
- JOSEPH B. MARTIN, M.D., Ph.D., F.R.C.P.(C), M.A. (Hon.)
  Giáo sư tiết niệu học và chủ nhiệm khoa y, Trường tổng hợp California ở San Francisco, San Francisco.
- ANTHONY S. FAUCI, M.D.
  Giám đốc Viện nghiên cứu quốc gia về dị ứng học và các bệnh truyền nhiễm; Chủ nhiệm Phòng xét nghiệm điều hòa miễn dịch; Giám đốc cơ quan nghiên cứu về SIDA, Viện nghiên cứu sức khỏe quốc gia, Bethesda.
- RICHRD K. ROOT, M.D.
  Giáo sư y học và chủ tịch hội đào tạo lâm sàng, Khoa y, Trường tổng hợp California ở San Francisco, San Francisco.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
1999

LỜI GIỚI THIỆU

Việc mở rộng tiếp xúc với nền y học hiện đại thế giới trong thời đại đất nước mở cửa là rất cần thiết đối với nền y học Việt Nam và công cuộc chăm sóc sức khỏe nhân dân ta.

Chúng tôi đã thăm dò ý kiến rộng rãi trong cán bộ y tế và cả ngoài ngành y tế về một số sách y học có tiếng của nước ngoài nhằm tổ chức dịch và phổ biến rộng rãi với bạn đọc. Trong số những sách được lấy ý kiến có cuốn "Nguyên lý y học nội khoa Harrison" (Harrison's principles of internal medicine) được nhiều người lựa chọn về giá trị kiến thức, lý thuyết và thực hành.

Nguyên lý y học nội khoa Harrison là bộ sách lớn nổi tiếng được xuất bản từ năm 1950, đã trải qua nhiều lần tái bản nguyên bản tiếng Anh và lần xuất bản thứ 12 được thực hiện trong năm 1991.

Bộ sách này cũng được dịch sang nhiều thứ tiếng, như tiếng Pháp từ năm 1988, tiếng Đức - 1986, tiếng Hy Lạp - 1986, tiếng Ý - 1987, tiếng Nhật - 1985, tiếng Bồ Đào Nha - 1987, tiếng Tây Ban Nha - 1986, và lần này sang tiếng Việt.

Bản dịch tiếng Việt dựa vào các bộ sách nguyên bản tiếng Anh xuất bản lần thứ 11 và lần thứ 12.

Bộ sách kết tinh những thành tựu mới nhất về y học: đại cương, lâm sàng, cận lâm sàng, dược học, sinh học và sinh học phân tử. Đó là những kiến thức đã thành kinh điển, nhiều kiến thức rất hiện đại và nhiều kỹ thuật mới ứng dụng trong xét nghiệm, chẩn đoán và điều trị.

Nhà xuất bản Y học xuất bản bộ sách *Nguyên lý y học nội khoa Harrison* chia thành nhiều tập. Tập I xuất bản lần này gồm các đề mục: Các biểu hiện chủ yếu của bệnh (đau, các thay đổi thân nhiệt, các thay đổi chức năng hệ thần kinh, các thay đổi chức năng tuần hoàn và hô hấp, các thay đổi chức năng dạ dày - ruột, các thay đổi về chức năng nước tiểu và các chất điện giải, những biến đổi về da, những biến đổi huyết học), các nghiên cứu sinh học trong tiếp cận y học lâm sàng (di truyền học và bệnh ở người, miễn dịch học lâm sàng,

dược học lâm sàng, dinh dưỡng, bệnh ung thư, lão khoa). Bản dịch tiếng Việt lần này là một cố gắng đáng kể của các giáo sư, các chuyên gia y học đã làm công tác điều trị, nghiên cứu, giảng dạy nhiều năm trong lĩnh vực y học ở nước ta, có kinh nghiệm viết và dịch sách, đã vui lòng cộng tác trong việc dịch cuốn sách này.

Các dịch giả mong muốn chuyển tải được đầy đủ nội dung của nguyên bản, nhưng khó tránh khỏi thiếu sót trong việc dịch và xuất bản lần đầu.

Rất mong bạn đọc sử dụng tốt tập sách này và góp ý kiến để các tập sau được xuất bản tốt hơn.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

MỞ ĐẦU Y HỌC LÂM SÀNG

I. THỰC HÀNH Y KHOA

• Điều mong đợi ở thày thuốc

Thực hành y khoa gắn bó cả hai lĩnh vực khoa học và nghệ thuật. Vai trò của khoa học trong y học là rõ ràng. Kỹ thuật dựa trên cơ sở khoa học là nền tảng cho nhiều giải pháp của nhiều vấn đề lâm sàng; những thành tựu đáng kinh ngạc trong phương pháp luận hóa sinh và trong các kỹ thuật mô tả sinh động của lý sinh cho phép tiếp cận tới những nơi sâu kín nhất của cơ thể, là những sản phẩm của khoa học. Tương tự như vậy, các thủ thuật chữa bệnh ngày càng tăng là bộ phận quan trọng của thực hành y khoa. Tuy vậy, chỉ có kỹ năng áp dụng những kỹ thuật labô hoặc sử dụng phương thức chữa bệnh mới nhất cũng chưa đủ là người thày thuốc giỏi được. Khả năng biết rút ra từ rất nhiều các dấu hiệu thực thể mâu thuẫn nhau và từ vô số những dữ kiện labô do máy điện toán cung cấp để có những thông tin nào đó có ý nghĩa chủ chốt, năng lực biết "xử lý" hoặc "theo dõi" như thế nào trong một ca bệnh khó khăn, khả năng quyết đoán dấu hiệu lâm sàng nào đáng được theo dõi hoặc bỏ qua, và năng lực lượng định trên một người bệnh cụ thể liệu một phương pháp điều trị được đưa ra có gây ra nguy cơ nhiều hơn chính bản thân căn bệnh đó hay không? Hết thảy mọi năng lực đó đều đính líu đến các quyết định mà một nhà lâm sàng giỏi hàng ngày phải thể hiện nhiều lần trong thực hành y khoa. Cách tổ hợp như vậy giữa kiến thức y học với trực giác và xét đoán được gọi là *nghệ thuật y khoa*. Nghệ thuật này cần thiết cho thực hành y khoa như một nền tảng khoa học vững chắc.

Tuy vậy, dẫu kiến thức về y học đã mở rộng nhiều và còn tiếp tục mở rộng nữa, song trách nhiệm của người thày thuốc chăm sóc người bệnh vẫn không hề thay đổi. Các chủ biên của lần xuất bản đầu tiên bộ sách "Các nguyên lý y học nội khoa Harrison" đã phát biểu những lời hùng hồn như sau:

"Tài năng, thiện cảm và sự am hiểu là điều người ta trông chờ ở người thày thuốc, là vì người bệnh không chỉ là một tập hợp các triệu chứng, các dấu hiệu, các chức năng bị rối loạn, các bộ phận bị thương tổn và các cảm xúc bị xáo trộn. Anh ta là một con người, biết sợ hãi và hy vọng, đang tìm kiếm sự giải tỏa, giúp đỡ và an ủi. Đối với người thày thuốc, cũng như đối với nhà nhân loại học, không có gì về con người là xa lạ hoặc ghê tởm cả. Kẻ ghét con người có thể trở thành một nhà chẩn đoán tài tình các bệnh thực thể, song anh ta khó hy vọng thành công như một người thày thuốc. Người thày thuốc chân chính có quan điểm phóng khoáng như của Shakespear, quan tâm tới cả cái khôn ngoan lẫn cái dại dột, cái kiêu căng lẫn cái khiêm tốn, cái kiên cường của người anh hùng lẫn cái đớn hèn của kẻ tiểu nhân. Người thày thuốc phục vụ nhân dân.

• Quan hệ giữa người bệnh và thày thuốc

Có thể là điều nhàm chán khi nhấn mạnh rằng các thày thuốc cần tiếp cận với người bệnh không phải như những "ca bệnh" hoặc những "con bệnh" mà là những con người phải tìm đến thày thuốc chẳng phải chỉ vì những điều than phiền không thôi. Phần lớn người bệnh đều tỏ ra lo âu và sợ hãi. Họ thường tìm cách đạt tới những mục đích lớn là tự thuyết phục rằng mình không có bệnh hoặc một cách vô thức tìm kiếm các phương tiện phòng vệ nhằm đánh

lạc hướng chú ý xa khỏi vấn đề thực sự mà họ cảm thấy là nghiêm trọng hoặc đang đe dọa cuộc sống. Một số người bệnh khác thì lợi dụng bệnh trạng để thu hút sự chú ý về mình hoặc dùng bệnh trạng để làm chỗ dựa nhằm giải thoát mình khỏi một tình huống tinh thần căng thẳng, một số người khác thậm chí còn giả vờ mắc bệnh. Bất luận thái độ của người bệnh ra sao, người thày thuốc vẫn cần xem xét môi trường mà bệnh tật đang diễn ra ở đó, có nghĩa là ta không chỉ quan sát người bệnh không thôi mà còn phải quan sát cả gia đình và bối cảnh xã hội của họ nữa. Thường có rất nhiều bệnh án hoặc ghi chép tỉ mỉ về bệnh tật lại vẫn thiếu các thông tin chủ yếu về nguồn gốc, học tập, công ăn việc làm, về nơi ăn chốn ở và gia đình, về cả niềm hy vọng và những nỗi lo âu của người bệnh. Thiếu những hiểu biết này, người thày thuốc khó có thể thiết lập được mối quan hệ với người bệnh hoặc khó mà thấu hiểu được bệnh trạng sâu xa của anh ta. Một mối quan hệ như vậy chỉ có thể được xây dựng trên sự hiểu biết thấu đáo về người bệnh và trên sự tin tưởng và khả năng thông cảm lẫn nhau.

Mối quan hệ trực tiếp giữa người bệnh và thày thuốc trước đây vốn là đặc trưng truyền thống của thực hành y khoa thì ngày nay đang thay đổi bởi vì cái khung cảnh của thực hành y khoa đang thay đổi. Thông thường thì việc điều trị đòi hỏi sự tham gia tích cực của nhiều loại nhân viên chuyên nghiệp được huấn luyện cũng như nhiều thày thuốc. Trong phần lớn các trường hợp, việc chăm sóc sức khỏe là một sự nỗ lực của cả một tập thể. Người bệnh có thể được lợi lớn nhờ sự cộng tác như vậy, song nhiệm vụ người thày thuốc ban đầu là phải hướng dẫn người bệnh trong suốt quá trình điều trị. Để thực hiện nhiệm vụ ngày càng khó khăn như vậy, người thày thuốc buộc phải làm quen phần nào với các kỹ thuật, các kỹ năng, các mục tiêu của thày thuốc chuyên khoa cũng như các đồng nghiệp trong các lĩnh vực có liên quan tới y học. Trong khi mang lại cho người bệnh cơ hội tiếp nhận lợi ích của những thành tựu khoa học quan trọng thì trong lần phân tích cuối cùng người thày thuốc ban đầu vẫn phải nhận trách nhiệm đối với những quyết định quan trọng về chẩn đoán và điều trị.

Ngày càng có nhiều người bệnh được các nhóm thày thuốc nhiều bệnh khoa, nhiều bệnh viện và các tổ chức bảo vệ sức khỏe chăm sóc thay vì các cá nhân thày thuốc thực hành độc lập. Có nhiều khả năng thuận lợi trong việc sử dụng các nhóm y khoa được tổ chức như vậy, song có nhiều mặt hạn chế mà cái chính là mất đi tính chất nhất quán của người thày thuốc ngay từ đầu, và liên tục có trách nhiệm với người bệnh. Ngay cả khi làm việc theo nhóm thì điều mấu chốt là mỗi người bệnh phải được một thày thuốc nắm tổng quát các vấn đề của người bệnh, và theo dõi các phản ứng đối với bệnh tật của người bệnh đó, đối với thuốc men sử dụng và cả đối với những thử thách trong cuộc sống hàng ngày. Hơn nữa vào một lúc nào đó một số hàng thuốc có thể phải góp phần vào việc chăm sóc một bệnh nhân đặc biệt nào đó, nên muốn việc chăm sóc được tốt thì điều mấu chốt là phải có những bệnh án được ghi chính xác và tỉ mỉ.

Đặc biệt tại Hoa Kỳ, song dần dần sẽ phổ biến khắp thế giới, bệnh viện hiện đại tạo ra một môi trường có tính chất đe dọa phần lớn các bệnh nhân. Nằm trên một giường bệnh vây quanh là những vòi dẫn khí, những nút bấm, những ngọn đèn; các ống dẫn và các dây cắm tràn lan; người bệnh bị bao vây bởi đông đảo các nhân viên của kíp chăm sóc tích cực- các y tá, các trợ tá cho y tá, các trợ tá cho thày thuốc, các trợ tá xã hội, các kỹ thuật viên, các nhà trị liệu vật lý, các sinh viên y khoa, các sĩ quan bảo vệ, các thày thuốc chăm sóc và các thày thuốc tham vấn, và nhiều người khác nữa; người bệnh được chuyển đến các labô đặc biệt và các buồng chụp rơnghen chứa đầy máy móc và các nguồn sáng làm lóa mắt và các âm thanh xa lạ, người ta hơi ngạc nhiên là bệnh nhân mất tri giác thực tại. Thực vậy, người thày thuốc chỉ là sợi dây mong manh nối liền người bệnh với thế giới thực tại mà thôi. Một mối quan hệ riêng tư gần gũi với người thầy thuốc là điều mấu chốt giữ cho người bệnh chịu đựng nổi tình huống căng thẳng như vậy.

Có nhiều ảnh hưởng trong xã hội đương thời có nguy cơ khiến việc chăm sóc tại bệnh viện làm mất đi cá tính con người. Người ta đã vạch ra một số ảnh hưởng đó như sau:

(1) Những nỗ lực mạnh mẽ làm giảm các chi phí y tế ngày càng leo thang;

(2) Độ tin cậy vào các tiến bộ kỹ thuật và kỹ thuật điện toán ngày càng tăng trong nhiều phương diện chẩn đoán và điều trị.

(3) Tính cơ động về địa dư gia tăng ở cả hai phía bệnh nhân và thày thuốc;

(4) Con số các "hệ thống khép kín" ngày càng nhiều, như các tổ chức bảo vệ sức khỏe, trong đó người bệnh ít có may mắn được lựa chọn thày thuốc;

(5) Nhu cầu cần có nhiều thày thuốc, chứ không chỉ một, cần cho việc chăm sóc phần lớn các bệnh nhân, nguy kịch và

(6) Độ tin cậy của người bệnh vào các phương tiện pháp lý để biểu thị những nỗi thất vọng của họ đối với ngành y tế (ví dụ bằng cách kiện tụng về sự sơ xuất trong khi chữa bệnh) ngày càng tăng.

Do trong hệ thống chăm sóc y tế có những thay đổi như vậy nên việc giữ vững các khía cạnh nhân đạo của nghề chữa bệnh và các phẩm chất nhân văn của người thày thuốc là một thử thách đặc biệt. Hơn bao giờ hết, ngày nay điều quan trọng là người thày thuốc phải xem mỗi người bệnh là một cá nhân đơn nhất xứng đáng được đối xử nhân đạo, bất luận trong hoàn cảnh riêng hoặc điều kiện tài chính ra sao.

Bộ y tế Hoa Kỳ đã định nghĩa các phẩm chất nhân đạo bao gồm: sự liêm chính, lòng kính trọng và tình thương (lòng trắc ẩn), tính sẵn sàng, sự biểu thị nỗi lo lắng chân thành, thiện ý dành thời giờ giảng giải tất cả mọi khía cạnh về bệnh tình của bệnh nhân, và một thái độ không phê phán đối với những bệnh nhân có lối sống, cách ứng xử và các giá trị khác hẳn với những phẩm chất của người thày thuốc hoặc có khi còn mâu thuẫn nữa, đó mới chính là một vài đặc tính của người thày thuốc nhân đạo. Mỗi người thày thuốc có nhiều lúc, phải chịu thử thách trước những người bệnh, gợi ra những đáp ứng xúc cảm rất tiêu cực (và có khi rất tích cực). Các thày thuốc nên cảnh giác với những phản ứng của chính mình đối với những bệnh nhân và những tình huống như vậy, và có ý thức kiềm chế, giám sát và kiềm chế cách ứng xử của mình sao cho những mối quan tâm sâu sắc nhất của người bệnh lúc nào cũng trở thành động cơ chính yếu trong mọi hành động của mình.

Lời tuyên bố nổi tiếng đưa ra hơn nửa thế kỷ trước đây của bác sĩ Francis Peabody ngày nay vẫn còn thích hợp hơn cả:

"Ý nghĩa của mối quan hệ riêng tư thân mật giữ thày thuốc với người bệnh không thể không nhấn mạnh là vì trong rất nhiều trường hợp thì cả việc chẩn đoán và điều trị đều trực tiếp tùy thuộc mối quan hệ này. Một trong các phẩm chất cốt yếu của nhà lâm sàng là mối quan tâm đến tính nhân đạo là vì bí quyết của việc chăm nom người bệnh nằm ngay trong việc chăm sóc người bệnh đó".

• Các kỹ năng lâm sàng

Hỏi tiền sử Bệnh sử được viết lại phải bao gồm hết thảy các sự kiện có ý nghĩa y học trong đời sống của người bệnh, Nếu bệnh sử ghi theo trình tự thời gian, thì những biến cố gần đây phải được chú ý nhiều nhất. Tương tự, nếu tiếp cận vấn đề theo một định hướng thì những vấn đề nổi bật trên lâm sàng phải được liệt kê đầu tiên. Lý tưởng ra, các triệu chứng hoặc các vấn đề phải do chính bệnh nhân kể lại bằng lời của mình. Tuy vậy, một số ít bệnh nhân có đủ năng lực quan sát hoặc nhớ lại để mô tả bệnh sử mà không cần thày thuốc hướng dẫn, mặt khác thày thuốc phải thận trọng không nên gợi ý các câu trả lời đối với những câu hỏi được đặt ra. Thông thường một triệu chứng khiến người bệnh lo lắng thì ít có ý nghĩa còn một điều phàn nàn có vẻ nhỏ nhặt lại có tầm quan trọng đáng kể. Do vậy, người thày thuốc phải luôn luôn tỉnh táo không bỏ qua khả năng là bất cứ sự kiện nào được người bệnh kể lại, dẫu không quan trọng hoặc có vẻ xa xôi, đều có thể là chìa khóa cho giải pháp y học.

Một bản bệnh sử có nhiều thông tin tốt hơn một bản liệt kê các triệu chứng theo trình tự. Bằng cách chú ý lắng nghe người bệnh và chú ý tới cái cách họ kể lại các triệu chứng của họ thì bao giờ ta cũng được thông tin nào đó. Cách cách uốn giọng, cách diễn xuất nét mặt và thái độ cử chỉ đều có thể bộc lộ những đầu mối quan trọng đối với ý nghĩa các triệu chứng của bệnh nhân. Trong khi lắng nghe bệnh sử, thày thuốc chẳng những khám phá một cái gì đó về bệnh trạng mà còn khám phá ra điều gì đó về người bệnh.

Bằng kinh nghiệm, những cạm bẫy trong việc khai thác bệnh sử sẽ ngày càng lộ rõ. Phần lớn điều người bệnh kể ra đều chứa đựng những hiện tượng chủ quan mang màu sắc kinh nghiệm quá khứ. Các bệnh nhân hiển nhiên khác nhau rất nhiều trong các cách đáp ứng của họ đối với cùng một yếu tố kích thích và trong các cơ chế đối phó của họ, các thái độ của họ chịu ảnh hưởng khác nhau vì sợ bị tàn phế hoặc sợ chết hay vì lo lắng về các hậu quả bệnh tật của họ đối với gia đình. Đôi khi tính chính xác của bệnh sử bị ảnh hưởng bởi các hàng rào ngôn ngữ hoặc các trở ngại về mặt xã hội, vì thiếu năng lực trí tuệ nên bệnh nhân không thể hồi tưởng lại được, hoặc

do rối loạn ý thức khiến họ không hay biết gì về bệnh trạng của mình. Và ta không lấy làm ngạc nhiên thấy người thày thuốc dẫu thận trọng đến đâu nhiều khi cũng thất vọng về các dữ kiện thu thập được và buộc phải cố tìm ra chút ít bằng chứng về sự thật còn hơn là kết luận đại khái. Chính trong lúc khai thác bệnh sử ta mới thấy kỹ năng, kiến thức và kinh nghiệm của người thày thuốc được bộc lộ rõ nhất.

Tiền sử gia đình có thể giúp ích về nhiều mặt. Trước hết, trong các khuyết tật hiếm gặp liên quan đến gen độc nhất, thì một tiền sử gia đình dương tính về một người mắc bệnh tương tự hoặc một tiền sử hôn nhân cận huyết có thể có ý nghĩa chẩn đoán quan trọng. Thứ hai, trong các bệnh do nhiều yếu tố bệnh căn, nhưng biểu hiện tập trung trong gia đình, có thể có. Khả năng phát hiện những người có nguy cơ mắc bệnh và có thể ngăn chặn trước khi bệnh xuất hiện. Chẳng hạn, tình trạng tăng thể trọng gần đây ở một phụ nữ có tiền sử gia đình đái tháo đường là một dấu hiệu quan trọng đối với y học dự phòng. Khi đã chẩn đoán xác định được một yếu tố di truyền dẫn tới căn bệnh ung thư rồi thì người thày thuốc buộc phải theo dõi cẩn thận khả năng này ở người bệnh, phải điều tra về mặt gia đình và giáo dục họ về sự cần thiết phải theo dõi dài hạn.

Ngoài việc cung cấp các sự kiện có ý nghĩa vô cùng quan trọng nếu được khai thác chính xác và đầy đủ thì bệnh sử còn giúp ích nhiều hơn nữa. Chính việc khai thác bệnh sử đem lại cho thày thuốc một lợi ích thiết lập hoặc thúc đẩy chiếc cầu nối duy nhất, đó là cơ sở cho mối quan hệ có ý nghĩa quan trọng mấu chốt giữa người bệnh với thày thuốc. Nên cố gắng tạo một không khí thoải mái cho người bệnh bất luận hoàn cảnh nào. Người bệnh cần có cơ hội để chính mình kể lại quá trình bệnh tật, mà không bị ngắt lời nhiều và vào lúc thích hợp, thày thuốc nên tỏ ra chú ý lắng nghe, khuyến khích và đồng cảm. Thông thường, khi làm như vậy, người ta có thể đánh giá được những điều trông đợi của người bệnh vào thày thuốc và hệ thống điều trị. Cũng cần bàn tới tình trạng tài chính của người bệnh, ít nhất trong phạm vi khả năng thanh toán chi phí cho điều trị. Lòng tin trong mối quan hệ giữa người bệnh và thày thuốc cần được nhấn mạnh, và nên tạo cơ hội giúp người bệnh biết được những khía cạnh trong tiền sử mà họ mong muốn không được tiết lộ cho bất kỳ một người nào khác.

Thăm khám thực thể Các dấu hiệu thực thể là những dấu tích của bệnh mang tính khách quan và có thể kiểm tra được, chúng tiêu biểu cho những sự kiện chắc chắn, không thể tranh cãi. Giá trị các dấu hiệu thực thể càng được tăng thêm nếu chúng ta xác nhận một thay đổi chức năng hoặc cấu trúc nào đó đã được gợi ra trong bệnh sử. Nhiều khi, các dấu hiệu thực thể có thể là bằng chứng độc nhất của bệnh nhất là nếu tiền sử không nhất quán, mơ hồ hoặc thiếu nhiều.

Việc thăm khám thực thể phải tiến hành có phương pháp, tỉ mỉ, với sự tôn trọng đúng mức sự thoải mái của người bệnh. Dẫu sự chú ý thường được bệnh sử hướng vào một cơ quan mắc bệnh hoặc một bộ phận nào đó của cơ thể, song vẫn phải tiến hành thăm khám toàn diện với một tinh thần khách quan nhằm tìm ra những hiện tượng bất thường. Nếu không tiến hành thăm khám có hệ thống thì những bộ phận quan trọng của cơ thể có thể bị bỏ sót và thường phạm sai lầm, ngay cả đối với các nhà lâm sàng tài giỏi nhất cũng vậy. Kết quả thăm khám, giống như các chi tiết trong bệnh sử, cần được ghi lại ngay lúc phát hiện chứ không phải nhiều giờ sau đó vì trí nhớ dễ bị méo mó. Người ta đã kết luận có nhiều điều không chính xác do bắt nguồn từ việc viết hoặc đọc để ghi không cẩn thận sau khi thăm khám đã lâu. Kỹ năng trong chẩn đoán thực thể sở dĩ có được là nhờ kinh nghiệm, song chỉ có kỹ thuật không thôi không đủ để thành công trong việc phát hiện các dấu hiệu. Việc phát hiện một vài vết chấm máu rải rác, một tiếng thổi tâm thu nhẹ, hoặc một khối u nhỏ trong ổ bụng không phải là một vấn đề của cặp mắt hoặc đôi tai tinh tường hoặc của những ngón tay nhạy cảm hơn, mà là vấn đề của ý thức có được chuẩn bị hay không để cảnh giác phát hiện các vấn đề đó. Sự tài giỏi trong chẩn đoán thực thể phản ánh cách tư duy nhiều hơn là các hành động. Các dấu hiệu thực thể dễ thay đổi. Chính vì thế nên kết quả khám lần này là bình thường sợ không đảm bảo rằng nó sẽ y như vậy ở các lần khám tiếp theo. Do vậy, việc khám đi khám lại cùng một bộ phận cũng quan trọng không kém phần đánh giá bệnh cảnh lâm sàng.

Các tet labô Sự gia tăng rõ rệt các con số và giá trị của các xét nghiệm labô đã dẫn tới kết quả không thể tránh khỏi trong việc gia tăng độ tin cậy vào kiến thức thu được nhờ các nghiên cứu loại này trong việc giải quyết các vấn đề lâm sàng. Tuy vậy,

điều mấu chốt cần nhớ rằng những giới hạn của những biện pháp này là ở chỗ chúng mang tính chất khách quan, và rất có thể phạm sai lầm hoặc do con người nhầm lẫn hoặc do nhận định hoặc do các dụng cụ gây ra. Quan trọng hơn nữa là, sự chồng chất các dữ kiện labô không thể làm nhẹ bớt trách nhiệm của người thày thuốc phải theo dõi sát và nghiên cứu người bệnh. Thày thuốc còn phải nghiên cứu thận trọng về các rủi ro và phí tổn liên quan đến các xét nghiệm labô mà mình chỉ định cho làm. Hơn nữa các xét nghiệm labô ít khi được tiến hành và báo cáo đơn độc. Thay vào đó, chúng được thực hiện "cả bộ". Hiện nay, một labô thực hiện cả bộ 24 và thậm chí 40 xét nghiệm cùng lúc. Các cách tổ hợp đủ loại các xét nghiệm labô thường là hữu ích. Chẳng hạn, chúng có thể cung cấp đầu mối cho những triệu chứng không đặc hiệu như cơ thể suy nhược và mệt mỏi gia tăng bằng cách phát hiện dị thường chức năng gan đồng thời với nồng độ IgG tăng trong huyết thanh, và nhờ vậy có thể gợi ra chẩn đoán bệnh gan mạn tính. Đôi khi, chỉ một hiện tượng bất thường thôi, như tăng nồng độ canxi chẳng hạn, cũng chỉ ra được một bệnh đặc hiệu như cường năng tuyến cận giáp.

Việc sử dụng có suy nghĩ các tet sàng lọc không được lẫn lộn với việc cho làm bừa bãi các tet labô. Việc dùng các tet sàng lọc dựa trên thực tế mà một nhóm các thử nghiệm labô có thể được tiến hành thuận lợi với chỉ một mẫu máu có giá tương đối rẻ. Các biện pháp định lượng sinh hóa học đồng thời với các thử nghiệm labô đơn giản đếm tế bào máu, phân tích nước tiểu, và đo tốc độ lắng máu thường cung cấp đầu mối quan trọng cho sự có mặt của một quá trình bệnh lý. Đồng thời, người thày thuốc cũng phải học cách đánh giá những dữ kiện bất thường tình cờ xuất hiện trong số các tet sàng lọc có thể không nhất thiết nói lên một bệnh thực sự. Không có gì lãng phí hơn và vô tích sự hơn là đi sâu thăm dò mà chỉ dựa vào một báo cáo có một kết quả labô bất thường trên một người bệnh thực ra là khỏe mạnh. Trong số hơn 40 tét được thực hiện trên nhiều người bệnh thường có một xét nghiệm với kết quả không bình thường. Nếu trên lâm sàng không có gì nghi ngờ về một bệnh cơ bản thì thường nêu thử lại tet đó một lần nữa để xem có phải do sai lầm của labô hay không. Nếu kết quả bất thường đó được xác nhận thì điều quan trọng là phải phân biệt một trị số bất thường không đáng kể (dưới hai khoảng lệch chuẩn) với một trị số bất thường quan trọng (trên hai khoảng lệch chuẩn). Ngay cả trong trường hợp bất thường quan trọng thì việc quyết định liệu có nên tiếp tục thăm dò thêm nữa cùng là một phán đoán lâm sàng của người thày thuốc.

Các kỹ thuật ghi hình mới Mười lăm năm gần đây, người ta đã chứng kiến sự ra đời của kỹ thuật chụp bằng siêu âm, đủ loại màn hình đồng vị dùng chất đồng vị phóng xạ mới để nhìn thấy các bộ phận mà từ trước tới nay chưa tiếp cận được, kỹ thuật chụp cắt lớp xử lý bằng điện toán và kỹ thuật hiện hình bằng cộng hưởng từ. Ngoài việc mở rộng những chân trời chẩn đoán mới, những kỹ thuật mới mẻ, hết sức tinh vi nói trên đã mang lại nhiều lợi ích cho người bệnh, vì chúng thường thay thế các kỹ thuật phải đụng chạm tới cơ thể, như giải phẫu sinh thiết hoặc các loại ống, ông thông hoặc dây được đặt vào trong cơ thể - những kỹ thuật này thường gây đau đớn và đôi khi rủi ro nguy hiểm. Trong khi niềm hào hứng đối với những kỹ thuật không đụng chạm tới cơ thể được chính lý dễ hiểu, thì những kết quả chưa được thật sự công nhận đã được ứng dụng tràn lan, như một thứ giáo điều lâm sàng. Hơn nữa, chi phí cho việc thực hiện các kỹ thuật hiện hình này thường nhiều phí tổn và không phải lúc nào cũng được chỉ định đến. Không có vấn đề khi ta dùng kỹ thuật chụp cắt lớp xử lý bằng điện toán lại phải định giá lại chẩn đoán u thượng thận như là vấn đề của kỹ thuật thông thường định lượng canxi đã gây nên việc định nghĩa lại hiện tượng cường năng tuyến cận giáp. Các nguyên tắc nêu ra trên đây chỉ có nghĩa là những xét nghiệm này được sử dụng một cách hợp lý, thích hợp đúng chỗ, chứ không phải là bổ sung, nhằm thay thế các xét nghiệm đụng chạm tới cơ thể và có nguy cơ gây rủi ro nguy hiểm.

• Chẩn đoán bệnh

Chẩn đoán bệnh chính xác, trước hết, đòi hỏi thu thập các dữ kiện chính xác. Mỗi dữ kiện phải được nhận định dưới ánh sáng của điều ta được biết về cấu trúc và chức năng của cơ quan liên quan. Những hiểu biết về giải phẫu, sinh lý và hóa sinh phải được tập hợp vào một cơ chế sinh lý bệnh học hợp lý.

Chẩn đoán lâm sàng đòi hỏi cả hai phương diện lôgic - phân tích và tổng hợp - vấn đề càng khó thì điều quan trọng là càng phải tiếp cận một cách lôgic. Một cách tiếp cận như vậy đòi hỏi người thày

thuốc phải liệt kê đầy đủ từng vấn đề do các triệu chứng của người bệnh và những phát hiện thăm khám lâm sàng và labô gợi ra, và tìm kiếm những câu trả lời cho từng vấn đề đó. Phần lớn các thày thuốc đều muốn, một cách có ý thức hoặc không có ý thức, làm cho một vấn đề nào đó ăn khớp với một loạt các hội chứng. *Hội chứng là một nhóm các triệu chứng và dấu hiệu của một chức năng bị rối loạn, liên quan giữa chúng với nhau theo các cơ chế đặc thù nào đó về giải phẫu, sinh lý hoặc hóa sinh.* Nó là hiện thân của một giả thuyết về chức năng rối loạn của một cơ quan, hoặc của một hệ cơ quan, một tổ chức tế bào nào đó... Suy tim ứ máu, hội chứng Cushing, sa sút trí tuệ là những ví dụ. Trong suy tim ứ máu, ta thấy triệu chứng hoặc dấu hiệu như thở nhanh, khó thở đến mức phải ngồi, xanh tím, phù, tĩnh mạch cổ nổi, tràn dịch màng phổi, ran ẩm, và gan to được gắn với nhau bằng một cơ chế sinh lý bệnh học duy nhất, đó là thiểu năng cơ chế bơm của tim. Trong hội chứng Cushing ta thấy khuôn mặt tròn, tăng huyết áp, đái tháo đường và loãng xương là những hậu quả đã được thừa nhận do thừa giucocorticoid tác động trên nhiều cơ quan đích. Trong sa sút trí tuệ, trí nhớ giảm sút, tư duy rời rạc, nói năng vấp váp, mất định hướng nhìn - không gian, phán đoán sai lạc liên quan tới các vùng liên kết của não bị phá hủy.

Một hội chứng thường không chỉ ra chính xác nguyên nhân của bệnh, nhưng nó thu hẹp rất nhiều con số các khả năng bệnh và thường gợi ra các hướng nghiên cứu lâm sàng và labô đặc biệt nào đó. Các rối loạn của mối quan hệ ở người được qui về một số tương đối ít hội chứng. Chẩn đoán trở nên đơn giản hơn rất nhiều nếu một vấn đề lâm sàng phù hợp rõ nét với một hội chứng xác định, là vì chỉ có một vài bệnh cần được cứu xét trong chẩn đoán phân biệt mà thôi. Ngược lại, việc tìm kiếm nguyên nhân của một bệnh không thấy phù hợp với một hội chứng sẽ khó khăn hơn, là vì phải tìm kiếm nhiều căn bệnh hơn. Ngay cả ở đây, việc tiếp cận theo trình tự từ triệu chứng đến dấu hiệu đến phát hiện labô để dẫn tới chẩn đoán cũng mất nhiều thời gian.

• Săn sóc người bệnh

Việc chăm sóc người bệnh bắt đầu từ lúc xuất hiện mối quan hệ cá nhân giữa người bệnh và thày thuốc. Nếu không có sự tín nhiệm và lòng tin từ phía người bệnh thì hiệu quả của phần lớn các biện pháp điều trị đều giảm. Trong nhiều trường hợp, nếu có lòng tin thày thuốc, thì sự làm yên tâm là cách điều trị tốt nhất, và đó là tất cả sự cần thiết.

Tương tự, trong những trường hợp người bệnh không thích hợp với những cách giải quyết dù là dễ dàng, hoặc không có sẵn phương pháp điều trị hữu hiệu thì một nhận cảm từ phía người bệnh khi thấy thày thuốc đang làm hết sức mình lại là một liệu pháp quan trọng nhất khả dĩ được đáp ứng. Một phương diện quan trọng của quyết định lâm sàng và chăm sóc người bệnh có liên quan đến "phẩm chất cuộc sống", là một sự đánh giá chủ quan cái mà từng người bệnh cho là có giá trị nhất. Sự đánh giá như vậy đòi hỏi ta phải hiểu biết chi tiết, cặn kẽ về người bệnh, điều này thường chỉ có thể thực hiện được thông qua trò chuyện có suy nghĩ, cân nhắc, không nóng nảy vội vàng và thường nhắc lại nhiều lần với người bệnh. Trong những tình huống mà không thể loại bỏ hoàn toàn các triệu chứng và dấu hiệu của bệnh thì việc tối đa hóa phẩm chất cuộc sống sẽ trở thành mục tiêu hàng đầu của trị liệu.

Liệu pháp dùng thuốc Cứ sau mỗi năm lại thấy ra đời nhiều thứ thuốc, mỗi thứ đều mang hy vọng và hứa hẹn cải tiến hơn các thuốc trước đó. Dù rằng công nghệ dược phẩm phải gây được niềm tin nhiều nhất và các thành tựu trong liệu pháp dùng thuốc, song sự thực là nhiều thứ thuốc mới chỉ có ưu điểm phụ so với các thày thuốc mà chúng định thay thế. Thông tin mới làm "chìm ngập" các thày thuốc thực hành cũng chỉ làm sáng tỏ chút ít về dược lý lâm sàng; trái lại, với phần lớn các thày thuốc thì những thứ thuốc mới chỉ gây rối rắm mà thôi. Tuy thế, loại trừ một vài ngoại lệ, chúng ta cần có thái độ thận trọng khi tiếp cận với một thứ thuốc mới, trừ phi đó là một thứ thuốc mới, đã được khẳng định không chút nghi ngờ, là một tiến bộ thực sự, còn lại chỉ nên dùng những thuốc mới được thử nghiệm nghiêm túc và được khẳng định giá trị, không những hữu hiệu mà phải đảm bảo an toàn nữa.

Các rối loạn do thày thuốc gây ra Một rối loạn do thày thuốc xuất hiện khi những tác hại của một thủ thuật hoặc một thứ thuốc nào đó, gây ra một tổn thương bệnh lý mà thương tổn này không không liên quan tới bệnh cần được điều trị. Bất luận bệnh cảnh lâm sàng ra sao, trách nhiệm của thày thuốc là phải thận trọng khi sử dụng các biện pháp điều trị mới và mạnh, phải xem xét tác dụng,

các nguy cơ và cả chi phí nữa. Mỗi thủ thuật dùng trong y khoa, dù là dễ chẩn đoán hoặc điều trị, đều có nguy cơ gây hại cả, song không thể ban phát cho người bệnh hết thảy mọi lợi ích của y học hiện đại, nếu người ta buộc phải từ chối sử dụng các biện pháp chẩn đoán và điều trị tuy hợp lý nhưng chứa đựng nhiều nguy hiểm. "Hợp lý" có nghĩa là người thày thuốc cân nhắc giữa cái lợi và cái hại của một thủ thuật, và đã kết luận trên cơ sở hợp lý là nên hoặc phải tiến hành để làm dịu bớt nỗi đau đớn hoặc chữa khỏi bệnh. Ví dụ, dùng glucocorticoid để làm ngừng tiến triển của bệnh luput ban đỏ rải rác có thể gây ra hội chứng Cushing. Trong trường hợp này, cái lợi thường lớn hơn cái hại (phản ứng phụ bất lợi). Tuy vậy, có thể "lợi bất cập hại" nếu các phản ứng phụ nguy hiểm của một thủ thuật hoặc một thứ thuốc vượt quá lợi ích mong đợi. Những ví dụ này gồm: những phản ứng nguy hiểm hoặc làm chết người của thuốc đôi khi có thể xảy ra sau khi dùng kháng sinh chữa các bệnh nhiễm trùng hô hấp không quan trọng, chảy máu hoặc thủng dạ dày do dùng glucocorticoid cho những trường hợp viêm khớp nhẹ, hoặc viêm gan gây chết người có thể xảy ra sau khi truyền máu hoặc huyết tương.

Song cái hại mà một thày thuốc gây ra cho người bệnh không chỉ giới hạn ở việc sử dụng thuốc thiếu thận trọng. Tác hại không kém là những nhận xét không đúng về bệnh tật. Không ít bệnh nhân thấy xuất hiện loạn thần kinh chức năng tim là vì thày thuốc dám nói một tiên lượng nặng dựa trên cơ sở nhận định sai một điện tâm đồ. Không những chỉ phương pháp điều trị mà cả cách nói năng và ứng xử của thày thuốc cũng có thể gây thương tổn.

Không bao giờ thày thuốc quá chú tâm đến bệnh tật mà quên rằng người bệnh là nạn nhân của bệnh tật đó. Vì kỹ thuật y học ngày càng tân tiến, nên mọi người rất dễ dàng trở nên mê hoặc đến nỗi không đếm xỉa gì đến các biểu hiện của bệnh, khiến người bệnh trở nên đau khổ vì sợ hãi, vì lo lắng đến công ăn việc làm, đến đời sống gia đình, đến chi phí chữa bệnh và đến cả sự mất an toàn về mặt kinh tế. Việc điều trị một người bệnh không chỉ là đối diện bình thản trước một bệnh mà còn thể hiện nhiệt tình, lòng thương cảm và sự hiểu biết.

Sự ưng thuận được giải thích Trong một kỷ nguyên kỹ thuật học tiến bộ mau lẹ, người bệnh cần tới những biện pháp chẩn đoán và điều trị có thể gây ra đau đớn và đặt ra một số nguy cơ nào đó. Các biện pháp này bao gồm tất cả các thủ thuật như sinh thiết mô, các thủ thuật chụp rơnghen có đặt ống thông, thủ thuật nội soi và nhiều thủ thuật khác. Trong phần lớn các bệnh viện và phòng khám ở Hoa Kỳ, những người bệnh cần làm các thủ thuật đó phải ký tên vào một tờ giấy ưng thuận. Song, điều còn quan trọng hơn là khái niệm rằng người bệnh phải hiểu rõ ràng nguy cơ do các thủ thuật này có thể gây ra; đây là định nghĩa *sự ưng thuận có được giải thích*. Đó là nhiệm vụ của thày thuốc phải giải thích cho người bệnh một cách thật dễ hiểu về các thủ thuật sẽ tiến hành. Nhờ cách làm có ý thức như vậy nên đã giảm nhẹ được nhiều điều kinh sợ do không hiểu biết vốn gắn liền với việc nằm điều trị tại bệnh viện.

Trách nhiệm Các thày thuốc trên thế giới, một khi được cấp bằng hành nghề, thường không phải giải thích các tác động của họ ngoại trừ đối với đồng nghiệp. Song, tại Hoa Kỳ, trong khoảng mười lăm năm qua, ngày càng có nhiều đòi hỏi các thày thuốc phải giải thích các phương pháp thực hành nghề y, trên cơ sở thỏa mãn một số chuẩn mực nào đó được các chính phủ liên bang và trung ương đặt ra. Những người bệnh vào nằm viện được chính phủ hoặc các bên thứ ba khác trả viện phí, là những đối tượng được xem xét lại về mặt sử dụng viện phí. Điều này có nghĩa là người thày thuốc phảo bảo vệ lý do và thời gian nằm viện của bệnh nhân, nếu nằm ngoài một số tiêu chuẩn "trung bình" nào đó. Trong một vài trường hợp, cần một ý kiến thứ hai trước khi người bệnh có thể được nhận vào viện để tiến hành cuộc giải phẫu lựa chọn. Mục đích của các điều chỉnh này là để có các khoản viện phí. Chắc là cách cứu xét này sẽ được áp dụng mở rộng cho tất cả các giai đoạn của thực hành y khoa, và chắc sẽ không tránh khỏi ảnh hưởng đến các khâu chữa bệnh.

Người ta còn có thể mong đợi các thày thuốc tiếp tục trau dồi khả năng bằng cách tiếp tục giáo dục cưỡng bách, kiểm tra bệnh án, thi cấp lại bằng hoặc cấp lại chứng chỉ... Trong khi những biện pháp này có thể làm tăng thêm các hiểu biết thực sự của người thày thuốc thì vẫn chẳng có bằng chứng nào cho thấy họ thu được kết quả tương tự về phẩm chất thực hành.

Chi phí - hiệu quả trong chăm sóc y tế chi phí về y tế tiếp tục gia tăng nên bắt buộc phải xác định các ưu tiên một cách nghiêm ngặt trong phí

VV 1716
16.6.2000

tổn chăm sóc y tế tính thành đôla. Trong một số trường hợp, các biện pháp dự phòng mang lại tiền thu lợi lớn nhất; các ví dụ điển hình là sử dụng vacxin, gây miễn dịch, giảm các tai nạn và rủi ro trong lao động, và việc kiểm soát môi trường được cải thiện. Cái giá phải trả cho "thử nghiệm sàng lọc trẻ sơ sinh" để phát hiện các bệnh chuyển hóa được lượng định. Chẳng hạn, việc phát hiện phenylxeton - niệu bằng thử nghiệm sàng lọc các quần thể rộng lớn có thể mang lại kết quả tiết kiệm hàng trăm nghìn đôla.

Vì các nguồn kinh phí ngày càng trở nên hạn hẹp, nên cần thiết phải cân nhắc lợi hại giữa việc thực hiện các chiến dịch quá tốn kém mà chỉ đem lại lợi ích cho một số ít với việc đáp ứng nhu cầu cấp bách chăm sóc ban đầu cho những người không có khả năng tiếp cận các dịch vụ y tế. Ở mức độ của mỗi cá nhân người bệnh thì điều quan trọng là phải hết sức giảm chi phí nhập viện tới mức toàn bộ chi phí y tế chỉ ở mức mà phần lớn người bệnh có thể cáng đáng được. Điều này, dĩ nhiên bao hàm và tùy thuộc vào sự cộng tác chặt chẽ giữa những người bệnh, các thày thuốc, các viên chức với chính phủ, cùng với việc thanh tra thường xuyên những thủ thuật nào khả dĩ tiến hành được an toàn và hữu hiệu trên cơ sở điều trị ngoại trú. Trong toàn bộ các chi phí về y tế, tầm quan trọng không kém là đòi hỏi từng cá nhân thày thuốc phải giám sát chặt chẽ cả giá tiền lẫn hiệu quả của các thứ thuốc mà họ hướng dẫn sử dụng. Sau cùng, ngành y tế phải đưa ra cách lãnh đạo và hướng dẫn nhân viên trong các vấn đề kiểm soát giá cả, và ngành y tế phải gánh lấy trách nhiệm này một cách nghiêm túc, không vì lợi ích cục bộ. Song, điều quan trọng là không được để những phương diện kinh tế - xã hội có ý nghĩa này của công tác y tế ảnh hưởng đến sự quan tâm của thày thuốc trong việc chăm sóc người bệnh. Người bệnh phải có khả năng tin vào cá nhân thày thuốc như người cố vấn chính của mình trong các vấn đề chăm sóc sức khỏe.

Nghiên cứu và giảng dạy Danh hiệu "bác sĩ" (doctor) xuất phát từ chữ Latinh "docere", có nghĩa là giảng dạy, nên người thày thuốc phải góp phần vào việc truyền bá thông tin và kiến thức y học cho người khác, và tự nguyện dạy lại những gì mà mình đã học được cho các đồng nghiệp cũng như cho sinh viên y khoa và những đồng nghiệp. Việc thực hành y khoa tùy thuộc toàn bộ kiến thức y học mà lĩnh vực kiến thức lại dựa trên một chuỗi vô tận các khám phá khoa học, quan sát lâm sàng, phân tích và nhận định. Tiến bộ trong y học tùy thuộc vào sự thu hoạch các thông tin mới, nghĩa là tùy thuộc việc nghiên cứu, việc này thường phải dính líu tới người bệnh; việc chăm sóc y tế được cải tiến đòi hỏi phải truyền đạt các thông tin này. Như một bộ phận của các trách nhiệm rộng lớn hơn đối với xã hội, thày thuốc phải khuyến khích người bệnh tham gia các cuộc nghiên cứu lâm sàng được chấp nhận về mặt đạo lý, nếu các nghiên cứu này không gây ra những rủi ro bất lợi, đau đớn hoặc phiền hà.

Bệnh không thể chữa được và tử vong Không có vấn đề nào gây lo lắng hơn vấn đề đứng trước người bệnh lâm một bệnh không thể chữa được, nhất là khi chết non là điều không thể tránh được. Phải nói gì với người bệnh và gia đình, phải dùng biện pháp gì nhằm duy trì cuộc sống, và cái chết được xác định ra sao?

Mặc dầu có một số người lập luận bất kể ra sao thì hiện vẫn không có một qui tắc cứng rắn nào buộc phải nói cho người bệnh biết "tất cả mọi điều", ngay cả khi người bệnh đã là một người trưởng thành hoặc một người chủ gia đình. Người bệnh cần được biết tới mức nào, điều này tùy thuộc vào năng lực và khả năng người bệnh đối phó với cái chết sắp xảy ra; thường thì khả năng này tăng với thời gian và bất cứ khi nào cho phép, việc dần dần tiết lộ thay vì đột ngột là chiến lược tốt nhất. Việc quyết định này còn có thể chiếu cố đến các tín ngưỡng tôn giáo của người bệnh, các vấn đề tài chính và kinh doanh, và chừng mực nào đến cả nguyện vọng của gia đình nữa. Người bệnh phải có cơ hội nói chuyện với thày thuốc, và đặt ra những câu hỏi. Người bệnh có thể tìm thấy những cơ hội chia sẻ dễ dàng hơn những ý nghĩ về cái chết với thày thuốc của mình, mà chắc là thày thuốc thì khách quan hơn, và ít xúc động hơn các thành viên của gia đình.

Ngay cả khi người bệnh trực tiếp hỏi "Bác sĩ ơi! Tôi đang chết phải không?" thì thày thuốc cũng phải tự quyết đoán xem liệu đây có phải là một yêu cầu biết bệnh tình không, có phải một đòi hỏi để được vững tâm không, hay thậm chí đây lại là cách bộc lộ sự thù địch? Phần lớn chúng ta đều đồng ý rằng chỉ có thái độ cởi mở giữa người bệnh với thày thuốc mới có thể giải quyết được các câu hỏi này, và hướng dẫn thày thuốc nên nói điều gì và nói như thế nào?

Người thày thuốc phải trở thành người nâng đỡ về

thể xác và tinh thần, làm dịu cảm xúc, và phải là người có lòng đồng cảm, không nôn nóng, và là người có tấm lòng cởi mở. Đối với người bệnh, sự đau đớn phải được kiềm chế thỏa đáng, nhân phẩm phải được tôn trọng và tránh không bắt cách ly gia đình. Đặc biệt, hai yêu cầu này có chiều hướng bị xem nhẹ tại các bệnh viện có đặt la liệt các dụng cụ hồi sức vây quanh người bệnh, thành thử người ta dễ dàng không chú ý đến con người toàn diện thay vì chỉ tập trung chú ý vào căn bệnh đang nguy kịch. Người thày thuốc phải sẵn sàng làm dịu bớt những cảm giác tội lỗi về phía gia đình khi một thành viên bị ốm nặng hoặc thất vọng. Điều quan trọng đối với bác sĩ là phải làm cho gia đình yên tâm rằng bác sĩ đã làm tất cả những gì có thể làm được.

Ủy ban các chủ tịch nghiên cứu các vấn đề đạo đức trong y học định nghĩa cái chết là:

(1) ngừng không hồi phục chức năng tuần hoàn và hô hấp;

(2) ngừng không hồi phục tất cả các hoạt động của toàn bộ não.

Các tiêu chuẩn lâm sàng và điện não đồ có trong tay giúp chẩn đoán chết não một cách tin cậy hơn. Theo các tiêu chuẩn của các nhân viên bệnh viện đa khoa Massachusetts và hội đồng Harvard chấp nhận về chết não là chết xảy ra khi tất cả các dấu hiệu của tính tiếp nhận và tính phản ứng đều mất, kể cả tất cả các phản xạ thân não, thở, và điện não đồ là đường đẳng điện.

Đôi khi các trường hợp ngộ độc và rối loạn chuyển hóa có thể gây tình trạng này; do vậy việc chẩn đoán cần có chuyên gia xác định. Trong các điều kiện như trên, việc tiếp tục áp dụng các biện pháp hồi sức tích cực, rất tốn kém chỉ nhằm duy trì hoạt động của tim không thôi phải được cân nhắc với các lợi ích to lớn nhất của người bệnh, gia đình và xã hội. Trong các trường hợp như vậy có thể giải quyết sự bế tắc trong việc tiếp tục chăm sóc nếu giới y khoa với sự thỏa thuận của giới pháp lý địa phương có thể đưa ra các tiêu chuẩn xác định lại cái sống và cái chết.

Những qui định thực hành đã được nhiều cơ sở chấp nhận như sau:

(1) Chẩn đoán chết não, dựa vào các tiêu chuẩn kể trên, phải được một thày thuốc khác chứng nhận và được xác nhận bằng thăm khám lâm sàng và điện não đồ, được nhắc lại một hoặc nhiều lần.

(2) Phải báo cho gia đình biết khả năng không thể hồi phục của hoạt động não, song không được yêu cầu phê chuẩn quyết định có nên ngừng việc hồi sức hay không. Một ngoại lệ giới hạn quyền ra quyết định này của gia đình có thể áp dụng nếu người bệnh chỉ đạo gia đình đưa ra quyết định này.

(3) Người thày thuốc sau khi tham vấn một đồng nghiệp có thể ngừng các biện pháp hỗ trợ, đảm bảo rằng không còn khả năng nào khác nữa. Quyết định này nói chung thống nhất với quyết định của phần lớn các tôn giáo.

(4) Khả năng những bệnh như vậy có thể trở thành nguồn cung cấp các cơ quan ghép không thuộc các quyết định nói trên, mặc dầu trước khi tim ngừng hoạt động, có thể hỏi gia đình xem họ có muốn như thế không hoặc gia đình có thể gợi ý đem các cơ quan dùng vào mục đích đó không.

Lệnh "không hồi sức" và ngừng điều trị Nếu được chăm sóc kịp thời và có thày thuốc chuyên khoa giỏi thì việc hồi sức tim phổi thường là hữu ích để ngăn ngừa cái chết đột ngột, bất ngờ. Tuy vậy, trừ khi có các lý do ngược lại, còn thông thường thì không nên làm như vậy, chỉ vì một mục đích kéo dài sự sống cho một người bệnh đang ở giai đoạn chót của một bệnh vô phương cứu chữa. Việc quyết định không tiến hành hồi sức cho một bệnh nhân và các quyết định áp dụng trị liệu tích cực và quyết định có nên điều trị hay không phải được đưa ra với hết thảy mọi người bệnh đang lâm vào giai đoạn chót của một bệnh vô phương cứu chữa, những quyết định như vậy phải được xem xét lại nhiều lần và phải chú ý xem có những thay đổi gì bất ngờ ở người bệnh không. Những quyết định như vậy phải dựa trên cả bệnh cơ bản lẫn nguyện vọng của người bệnh hoặc những nguyện vọng này không thể hoặc đã không được đoán chắc một cách trực tiếp, những nguyện vọng của một thân nhân hoặc một người đại diện khác đáng được tin là truyền đạt được những ý nghĩ của người bệnh, và dựa trên những lợi ích tốt nhất của người bệnh. Các nguyên tắc pháp lý phản ánh các quan điểm xã hội không ngừng hỗ trợ cho quan điểm cho rằng các can thiệp nội khoa bất luận như thế nào nếu chỉ nhằm duy trì các chức năng sinh học không thôi ở những người bệnh tuyệt vọng thì đều là những hành động vô ích và không cần thiết cả.

2. CÁC KHÍA CẠNH ĐỊNH LƯỢNG CỦA LẬP LUẬN LÂM SÀNG

Quá trình lập luận lâm sàng không được hiểu biết đầy đủ song lại dựa trên các yếu tố như kinh nghiệm và học hỏi, suy luận, quy nạp và diễn dịch, các đánh giá một bằng chứng mà tính có thể lập lại được và tính hiệu lực của nó lại thay đổi, và dựa vào trực giác là điều thường khó được xác định. Trong một nỗ lực nhằm cải tiến lập luận lâm sàng, người ta đã có nhiều chủ trương phân tích định lượng nhiều yếu tố liên quan, gồm cả việc xác định cách tiếp cận nhận thức mà các nhà lâm sàng ứng dụng vào các vấn đề khó khăn, thiết kế các hỗ trợ quyết định bằng máy điện toán nhằm cạnh tranh với một vài khía cạnh nào đó của việc đưa ra quyết định, và ứng dụng lý thuyết quyết định để hiểu bằng cách nào đi tới phán quyết. Dành rằng mỗi cách tiếp cận trong trong các cách tiếp cận này đã khiến việc hiểu biết quá trình chẩn đoán được tiến bộ hơn, song hết thảy các cách tiếp cận này đều tồn tại những vấn đề thực hành và (hoặc) lý luận khả dĩ hạn chế tính ứng dụng trực tiếp các cách tiếp cận vào việc chăm sóc từng bệnh nhân.

Tuy vậy, những nỗ lực sơ bộ này nhằm áp dụng tính chặt chẽ và tính lôgic vốn nằm trong phương pháp định lượng đã mang lại những cái nhìn sâu sắc đáng kể vào trong quá trình nhờ đó lập luận lâm sàng được hoàn tất, đã vạch ra các con đường giúp cho quá trình có thể được cải tiến và giúp nó có khả năng giảm thiểu một số việc làm không mang lại hiệu quả. Do vậy, dù lập luận lâm sàng không thể rút gọn về các phép tính xác suất hoặc các con số, song dù sao các nỗ lực phân tích định lượng của quá trình cũng cải tiến các cách theo đó những vấn đề của từng người bệnh được tiếp cận và được giải quyết.

Trong một mô hình đơn giản hóa, lập luận lâm sàng định lượng bao gồm năm giai đoạn. Nó bắt đầu bằng việc nghiên cứu điều than phiền chính thông qua các câu hỏi đầu mối bao gồm trong bệnh sử hiện tại (bảng 2-1). Các câu hỏi này được bổ sung bằng tiền sử bệnh và bằng việc thăm khám thực thể, có chú ý đến việc tìm hiểu chi tiết các hệ thống cơ quan đầu mối. Đến giai đoạn hai, người thày thuốc có thể lựa chọn một loạt các tet chẩn đoán, mỗi tet có một mức chính xác và hữu dụng riêng để nghiên cứu các khả năng chẩn đoán phân biệt cần nêu lên. Vì mỗi tet phải trả một phí tổn nào đấy, và một số tet lại có thể gây phiền phức và cả nguy cơ nữa, nên trước khi chỉ định làm các tet thày thuốc phải hỏi xem liệu kết quả hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng đã đủ có giá trị chẩn đoán chưa. Bước thứ ba, các dữ kiện lâm sàng phải được kết hợp vào các kết quả thử tet để đánh giá các khả năng có thể được xem là đúng trong chẩn đoán phân biệt. Bước thứ tư, phải cân nhắc giữa các nguy cơ với lợi ích do việc lựa chọn chẩn đoán và điều trị sau này để đưa ra một lời khuyên cho người bệnh. Sau cùng, lời khuyên này được đem trình bày với người bệnh, và sau khi đã bàn luận thỏa đáng về cách lựa chọn thì mới bắt đầu một kế hoạch điều trị. Mỗi bước trong năm bước của mô hình đơn giản hóa này thuộc quá trình lập luận lâm sàng đều có thể được phân tích riêng biệt.

Bảng 2-1. Các bước lập luận lâm sàng và quyết định

1. Tìm hiểu điều than phiền của người bệnh bằng cách hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng.
2. Chỉ định tiến hành các xét nghiệm chẩn đoán, mỗi cái có một tính chính xác và tính hữu ích riêng.
3. Kết hợp các phát hiện lâm sàng với kết quả xét nghiệm để đưa ra khả năng chẩn đoán.
4. Cân nhắc giữa nguy cơ với lợi ích của các phương án lựa chọn hành động với nhau.
5. Xác định phương án lựa chọn thích hợp với người bệnh và triển khai một kế hoạch điều trị.

• Bệnh sử và thăm khám thực thể

Đầu tiên người ta cho rằng bắt đầu tìm hiểu điều than phiền của chính một người bệnh, bằng cách hỏi bệnh sử đầy đủ, gồm nhiều, nếu không phải là phần lớn, các câu hỏi được bao hàm trong một cuộc soát xét đầy đủ các hệ thống, và bằng tiến hành một cuộc thăm khám thực thể toàn diện. Dù vậy, các nhà lâm sàng có kinh nghiệm bắt đầu đặt ra các giả thuyết dựa trên điều than phiền chính của người bệnh, và dựa trên những trả lời cho câu hỏi ban đầu, và thày thuốc nêu thêm các câu hỏi theo một

trình tự khả dĩ đánh giá được các giả thuyết ban đầu và nếu cần, thu gọn hoặc bổ sung bảng kê các khả năng điều trị. Có thể đưa ra một số hạn chế các giả thuyết chẩn đoán vào một lần nào đó, và thông tin được sử dụng vào việc dựng nên một trường hợp cho là đúng nhất hoặc phủ nhận. Theo cách này, người ta lựa chọn những câu hỏi có tầm ưu tiên hàng đầu từ vô số các câu hỏi có thể đặt ra, và những câu hỏi đặc hiệu này được đưa vào khai thác bệnh sử hiện tại. Thường, một câu trả lời đầu mối, như một bệnh sử ỉa phân đen chẳng hạn, sẽ được lựa chọn, rồi người ta đưa ra một bảng kê các cách lý giải câu trả lời đó, rồi bảng kê này được thu gọn, dựa vào kết quả trả lời nhiều câu hỏi thăm dò thêm thành thử cuối cùng một chẩn đoán chính đã được lựa chọn và được thử nghiệm. Quá trình này, được gọi là *thử nghiệm giả thuyết lặp đi lặp lại*(*) là một cách tiếp cận chẩn đoán hữu hiệu và được sử dụng nhiều hơn là các nỗ lực thu thập từng mẩu thông tin có thể quan niệm được trước khi đưa ra một chẩn đoán riêng biệt.

Để thử nghiệm giả thuyết lặp đi lặp lại có thể ủng hộ tích cực nhưng không thể lập luận chống lại sự cần thiết phải có một lịch sử đầy đủ, có hệ thống và sâu rộng về bệnh sử hiện tại, về tiền sử bệnh, về việc xem xét các hệ cơ quan, về tiền sử gia đình, tiền sử xã hội và thăm khám lâm sàng được. Chẳng hạn, một người bệnh đang đau bụng thì người thày thuốc có thể thu thập thông tin về vị trí và tính chất cơn đau cũng như các yếu tố thúc đẩy và (hoặc) làm giảm cơn đau. Sau đó thày thuốc đặt ra các câu hỏi liên quan đến các chẩn đoán và nghi dựa vào kết quả trả lời các câu hỏi ban đầu. nếu triệu chứng đau gợi ra bệnh viêm tụy thì nhà lâm sàng có thể hỏi về tình hình uống rượu, việc dùng các thuốc lợi tiểu thiazit hoặc các glucocorticoid; các triệu chứng khả nghi bệnh sỏi mật, một bệnh sử gia đình viêm tụy; và các câu hỏi nhằm phát hiện khả năng một ổ loét xuyên ra sau. Hoặc giả, nếu triệu chứng đau có vẻ điển hình hơn của bệnh viêm thực quản trào ngược thì có thể lại đặt ra một loạt các câu hỏi khác. Việc dùng thử nghiệm giả thuyết lặp đi lặp lại sẽ giúp thày thuốc làm rõ thông tin chi tiết về các vùng khả năng nghi mắc bệnh mà không cần tiến hành trước việc tiếp cận người bệnh một cách hệ thống và sâu rộng. Những phát hiện về lịch sử và khám lâm sàng có ảnh hưởng lẫn nhau. Lịch sử tập trung chú ý vào khám lâm sàng một số cơ quan nào đó, và các phát hiện khám lâm sàng phải khuyến khích việc xét lại kỹ hơn một số hệ cơ quan nào đó.

Vì các thày thuốc lập luận lâm sàng thông qua quá trình nói trên, dựa vào cả hai yếu tố bệnh sử và thăm khám lâm sàng, nên có nhiều loại hậu quả khả dĩ ảnh hưởng đến tính chính xác của quá trình đưa ra quyết định. Trước hết là khả năng một số thông tin về bệnh sử rất khó có thể kiểm chứng được, hoặc vì lý do các câu trả lời của người bệnh thay đổi, hoặc vì lý do các thày thuốc khác nhau đặt các câu hỏi khác nhau, hoặc do thày thuốc đánh giá các câu trả lời theo cách khác nhau. Ví dụ, trong một cuộc nghiên cứu, hai thày thuốc khi đánh giá chức năng tim chỉ nhất trí với nhau chừng một nửa. Khi một thang giá trị chủ quan được thay thế bằng một loạt các câu hỏi đặc trưng hơn, và được diễn tả bằng lời lẽ chính xác thì tính có thể kiểm chứng được và độ tin cậy được tăng lên đáng kể, mặc dầu vẫn có một số người bệnh đưa ra những câu trả lời rất mâu thuẫn nhau cho cùng một câu hỏi của những người thẩm vấn khác nhau nêu ra trong cùng một ngày. Việc dùng các câu hỏi rõ ràng, và khi cho phép các câu hỏi chính xác có thể làm tăng khả năng kiểm chứng và tăng độ tin cậy của việc hỏi bệnh sử, song vẫn không thể loại trừ được tất cả mọi khả năng biến đổi của bệnh sử.

Khi đánh giá khả năng kiểm chứng các phát hiện do thăm khám thực thể, hai người quan sát thường nhất trí rằng không thấy có một hiện tượng dị thường ít biết, như không thấy lách to, nhưng lại rất ít nhất trí với nhau khi một trong hai người nghĩ rằng sự dị thường lách to này lại có mặt ở người bệnh mà thông thường người ta không ngờ tới. Nguyên tắc này có thể được chứng minh rõ ràng nhất nếu hiểu rằng một số trường hợp nhất trí nào đó bao giờ cũng mang tính ngẫu nhiên, và điều chắc chắn là nhất trí ngẫu nhiên có phần nhiều hơn nếu sự phát hiện đó hoặc rất thường gặp hoặc rất không thường gặp. Chẳng hạn, nếu hai thày thuốc mỗi người đều cho rằng 90 phần trăm số người bệnh là bất thường theo một cách nào đó, ví dụ như có một tiếng thổi tâm thu, thì họ sẽ nhất trí với 81 phần trăm chỉ do ngẫu nhiên mà thôi. Trong một số nghiên cứu khả năng kiểm chứng của các dấu hiệu phổ biến và triệu chứng, ví dụ như có hoặc không có gan to chẳng hạn, thì tỷ lệ nhất trí thực chất không lớn hơn ngẫu

(*) Iterative hypothesis testing

nhiên. Tỉ lệ không nhất trí có thể giảm nếu chú ý nhiều hơn đến các kỹ năng khám thực thể trong quá trình đào tạo của ngành y, bằng cách tìm kiếm các dấu hiệu thực thể tương quan khác, và bằng cách học hỏi xem các dấu hiệu thực thể tương quan với các kết quả thử nghiệm chẩn đoán như thế nào. Do vậy, khi một thày thuốc lâm sàng ghi nhận một hiện tượng bất thường bất ngờ và có phần chủ quan khả dĩ có nhiều khả năng gây ra không nhất trí giữa những người cùng quan sát với nhau, ví dụ như một dấu hiệu lách to bất ngờ, thì phải tìm kiếm những hiện tượng không bình thường khác có thể thường đi kèm với dấu hiệu trên, như gan to hoặc hạch bạch huyết sưng, mới làm chắc chắn hơn rằng đúng là lách to có thể được xem là không bình thường. Trong một số tình huống, việc chỉ định một tet chẩn đoán, như chụp nhấp nháy gan và lách để đánh giá dấu hiệu này một cách khách quan hơn, phải được cứu xét nếu đúng là tet chẩn đoán này có đủ giá trị tin cậy.

Những điều bàn luận trên đây về các yếu tố hạn chế khả năng kiểm chứng, về giá trị việc hỏi bệnh sử và khám thực thể vẫn không xem nhẹ vai trò quan trọng cốt yếu của chúng trong lập luận lâm sàng. Hơn nữa, những bàn luận này nhấn mạnh rằng sự thận trọng và cần cù trong ứng dụng các kỹ năng đó là cần thiết.

Khi các thày thuốc sử dụng bệnh sử và thăm khám thực thể để đi tới một chẩn đoán thì ít khi họ tin chắc vào chẩn đoán đó. Do vậy, tốt hơn là nên đánh giá điều chắc đúng của chẩn đoán bằng các thuật ngữ xác suất. Điều quá thông thường là, xác suất này không được biểu thị bằng tỉ lệ phần trăm thực sự mà thay bằng các thuật ngữ như "gần như luôn luôn", "thường thường", "đôi khi" hoặc "ít khi". Là vì các thày thuốc khác nhau có thể qui ra các xác suất khác nhau đối với cùng một thuật ngữ, nên các từ không chính xác này có thể gây ra những điều hiểu lầm lớn trong các thày thuốc với nhau hoặc giữa các thày thuốc với người bệnh. Các thày thuốc phải cố gắng đưa ra các đánh giá chặt chẽ và định lượng, và khi có thể được, phải biểu đạt tính xác suất bằng con số. Chẳng hạn, thay vì nói không chắc hình ảnh chụp rônghen là chỉ dẫn của bệnh ung thư ruột kết, thì, nếu có thể, nên đưa ra một chỉ dẫn chính xác hơn của xác suất bệnh ung thư với hình ảnh chụp rônghen này. Một xác suất 10 đến 15% ung thư có thể được nhận định là "không chắc", song từ một viễn cảnh lâm sàng thường có thể đảm bảo việc đánh giá sau này vì những hậu quả nghiêm trọng nếu bỏ qua việc giải phẫu một khối u sớm khi còn còn có thể cắt bỏ được.

Mặc dầu cần có những đánh giá định lượng như vậy, song trong thực hành thường không có điều kiện thực hiện ngay cả những thày thuốc giàu kinh nghiệm thường cũng không có khả năng đánh giá chính xác điều chắc đúng của những tình huống đặc biệt. Một tình huống đánh giá quá mức các điều chắc đúng của những điều kiện tương đối ít gặp, nên các thày thuốc đặc biệt không dám đưa ra các xác suất định lượng là rất cao hoặc rất thấp. Chẳng hạn, một thày thuốc có thể không biết liệu xác suất của viêm màng não nhiễm khuẩn hoặc một bệnh khác có thể chẩn đoán được bằng chọc dò dịch não tủy ở một người bệnh đang nhức đầu dữ dội là 1 trên 20 hay 1 trên 200. Trong cả hai tình huống, xác suất đều thấp, song việc quyết định liệu có phải chọc dò dịch não tủy hay không có thể tùy thuộc vào việc đánh giá này.

Vì việc thiết lập được các xác suất chẩn đoán có giá trị là một nền tảng cho lập luận lâm sàng, nên người ta đã dùng kinh nghiệm lâm sàng tích lũy được, thường dưới dạng các ngân hàng dữ kiện được xử lý bằng điện toán, để tạo ra cách tiếp cận mang tính thống kê nhằm cải tiến các tiên đoán lâm sàng. Trong công trình nghiên cứu đó, người ta thường nhận biết được các yếu tố có một tương quan không đổi với chẩn đoán đang đặt ra. Sau đó, những tương quan không biến đổi này có thể được bao gồm trong một phân tích nhiều biến số để xác định xem tương quan nào trong số các tương quan là chỉ dẫn tiên đoán độc lập có ý nghĩa của chẩn đoán. Một số phép phân tích có thể xác định được những yếu tố tiên đoán quan trọng và sau đó xếp chúng vào "trọng lượng" có thể thành các con số xác suất. Hoặc giả, kết quả phân tích có thể đưa tới một số có giới hạn của các phạm trù thuộc người bệnh, mỗi phạm trù lại có một xác suất chẩn đoán riêng.

Cách tiếp cận định lượng này đối với việc đánh giá nhiều loại xác suất chẩn đoán, thường được gọi là "các qui tắc chẩn đoán", chúng đặc biệt có ích nếu chúng có một khuôn khổ được nhà lâm sàng sử dụng dễ dàng và nếu đã được đánh giá độ tin cậy theo phương pháp định hướng được tiến hành trên một số người bệnh vào một số loại bệnh đã mang ý nghĩa thống kê. Chẳng hạn, nhờ xác định thận

trọng các câu hỏi đầu mối về bệnh sử và những dấu hiệu khám thực thể cho phép đoán trước được các nguyên nhân của những chứng bệnh cấp tính thường quan sát thấy ở các bệnh nhân ngoại trú, nên các thuật toán đã được thiết kế nhằm hướng dẫn những người không là thày thuốc đưa ra chỉ định của các tet chẩn đoán và yêu cầu một thày thuốc thăm khám; những người không là thày thuốc được các thuật toán hỗ trợ và làm việc dưới sự giám sát tổng quát của một thày thuốc thực thụ, có thể cung ứng việc chăm sóc ít tốn kém hơn và cũng có hiệu quả như đối với các thày thuốc không được hỗ trợ.

Các quy tắc tiên đoán đó muốn trở nên hữu dụng đối với nhà lâm sàng, chúng phải xuất phát từ quần thể bệnh nhân thích hợp và phải dùng các tet khả dĩ kiểm chứng được và dễ dàng thực hiện, thành thử kết quả thu được có thể đem ứng dụng cho thực hành y khoa ở địa phương. Vì chỉ có một số ít các quy tắc tiên đoán đã công bố có gắn với các tiêu chuẩn chặt chẽ cũng như gắn với số lượng người bệnh và c loại bệnh đã được thăm khám và giá trị định hướng của chúng, nên phần lớn các quy tắc này chưa thích hợp cho việc ứng dụng thường ngày trong lâm sàng. Hơn nữa, có nhiều quy tắc tiên đoán không thể lượng giá được xác suất của từng chẩn đoán hoặc lượng giá được các cách kết thúc của bệnh mà nhà lâm sàng phải cứu xét.

Như đã nhấn mạnh trong chương I, việc hỏi bệnh sử và khám thực thể còn có các mục đích quan trọng khác. Chúng cho phép người thày thuốc đánh giá được tình trạng cảm xúc của người bệnh và hiểu được các vấn đề của người bệnh thích hợp như thế nào với bối cảnh xã hội và với hoàn cảnh gia đình của người đó, và khuyến khích người bệnh tin vào thày thuốc, là điều cần thiết nhằm đạt tới sự nhất trí trong kế hoạch hành động sắp tới.

- **Các tet chẩn đoán: chỉ định, tính chính xác và tính hữu ích**

Một tet chẩn đoán phải được đưa ra cho các chỉ định lâm sàng đặc hiệu, đủ chính xác để có hiệu lực cho các chỉ định đó và là rẻ tiền nhất và (hoặc) ít nguy cơ nhất trong số các tet hiện có. Chẳng có một tet chẩn đoán nào là chính xác hoàn toàn cả, nên các thày thuốc thường gặp khó khăn khi nhận định về kết quả tet. Do vậy, khó có thể hiểu được nhiều thuật ngữ thường được dùng trong việc phân tích các tet, và dịch tễ học, gồm tiền tố, độ nhạy, tính đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính (Bảng 2-2).

Bảng 2-2. Các định nghĩa thường dùng trong dịch tễ học và xác định chẩn đoán

Kết quả tet	Tình trạng bệnh Có	Không
Dương tính	a(dương tính thực)	b(dương tính giả)
Âm tính	c(âm tính giả)	d(âm tính thực)

Tần số tính xác suất trước	= (a + c)/(a + b + c + d)= Tổng số người mắc bệnh/ Tổng số người làm tet
Độ nhạy	= a/(a + c) =số tet (+) thực / Tổng số bệnh nhân mắc bệnh
Tính đặc hiệu	= d/(b + d) = số tét (-) thực / Tổng số người không có bệnh
Tỷ lệ âm tính giả	= c/(a + c) = số tet (-) giả / Tổng số người mắc bệnh
Tỷ lệ dương tính giả	= b/(b + d) = số tet (+) giả / Tổng số người không có bệnh
Giá trị dự đoán dương tính	= a/(a + b) = số tet (+) thực / Tổng số tet (+)
Giá trị dự đoán âm tính	= d/(c + d) = số tet (-) thực / Tổng số tet (-)
Độ chính xác tổng quát	= (a + d/(a + b + c + d) = dương tính thực+ âm tính thực / Tổng số tet

Mặc đầu các báo cáo về tính chính xác của các tet chẩn đoán thường được biểu thị bằng các thuật ngữ giá trị dự đoán dương tính và âm tính, song các giá trị định lượng này còn tùy thuộc tần số mắc bệnh

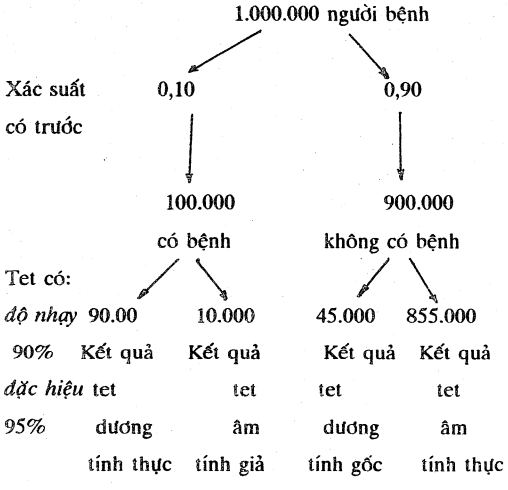
trong quần thể đang được nghiên cứu (Bảng 2-3)

Một số tet có một độ nhạy và tính đặc hiệu đặc thù sẽ có các giá trị dự đoán dương tính và âm tính khác nhau, nếu được sử dụng trong các nhóm có tần số mắc bệnh khác nhau.

Ví dụ, ở một người thanh niên đã được biết bị bệnh u limpô thì mức độ photphataza bất thường một chút đủ gợi ý rằng gan bị khối u gây ảnh hưởng, nghĩa là, đó chắc là một *dương tính thực*, trong khi cũng mức độ photphataza kiềm như thế - là một phần trong các tet thử nghiệm máu sàng lọc thường gặp ở một người cùng lứa tuổi, nhưng không có triệu chứng bệnh thì không chắc là do u, nghĩa là trong loạt thử nghiệm này mức độ đó có phần chắc hơn là *một dương tính giả*

Bảng 2-3. Giá trị đoán trước dương tính và âm tính của cùng một tet thay đổi như thế nào khi phụ thuộc vào xác suất bệnh có trước

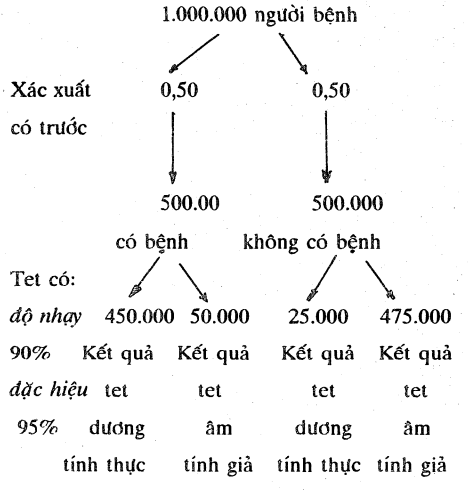
Nhận định kết quả tet nếu 10% số người được thử mắc bệnh (xác suất có trước - 10%)



Xác suất có bệnh ở một bệnh nhân có kết quả dương tính (giá trị đoán trước dương tính) = 90%/135.000=67%

Xác suất không có bệnh một bệnh nhân có kết quả âm tính giả (giá trị đoán trước âm tính) = 855.000/865.000 = 99%

Nhận định kết quả tet nếu 50% số người thử có bệnh (xác suất có trước - 50%)



Xác suất có bệnh ở một người có kết quả dương tính (giá trị đoán trước dương tính) = 450.000/475.000 = 95%

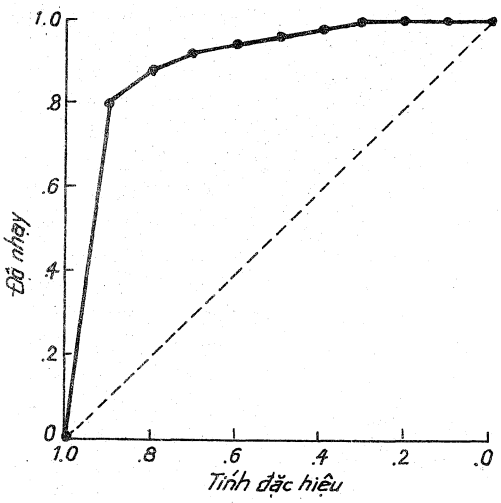
Xác suất không có bệnh ở một người có kết quả tet dương tính (giá trị đoán trước âm tính) = 475.000/525.000 = 90%

Mặc dầu độ nhậy và tính đặc hiệu của một tet không phụ thuộc vào tần số (hoặc tỷ lệ phần trăm người bệnh được làm tet có bệnh) song lại phụ thuộc tính chất những người bệnh được đánh giá bằng tet. Chẳng hạn, một kỹ thuật chụp nhấp nháy dùng technetium pyrophotphat để chẩn đoán nhồi máu cơ tim (chương 179) sẽ tỏ ra có một độ nhạy cảm và tính đặc hiệu gần như hoàn hảo nếu quần thể mắc bệnh có một bệnh sử điển hình nhồi máu cơ tim, có những thay đổi điện tâm đồ nhồi máu xuyên thành cơ tim và có nồng độ isoenzim MB của enzim creatin kinaza (CK) tăng rõ rệt và quần thể không mắc bệnh là những sinh viên y bình thường không mắc bệnh. Tuy vậy, nếu không có thay đổi tần số mắc bệnh trong quần thể được làm tet, thì tính chất những người được làm tet có bệnh và không có bệnh

sẽ bị ảnh hưởng do đưa vào thử nghiệm cả những người có những đặc tính khác, nghĩa là nếu quần thể những người bệnh nhồi máu cơ tim chủ yếu gồm những người nhồi máu không có sóng Q và có nồng độ MB-CK tăng nhẹ hoặc trong phạm vi giới hạn, còn quần thể không có bệnh nhồi máu thì bao gồm cả những người có nhồi máu cũ và có các cơn đau thắt ngực không ổn định, thì nồng độ nhạy và tính đặc hiệu trong trường hợp này sẽ thay đổi rất nhiều. Trong trường hợp sau, độ nhạy và tính đặc hiệu của kỹ thuật chụp nhấp nháy dùng technetium pyrophotphat chẳng những thấp hơn so với ví dụ thứ nhất, là vì tính chất những người được làm tet có bệnh và không có bệnh đã thay đổi, mà, điều quan trọng hơn, chúng còn thấp đến nỗi tet tỏ ra ít có giá trị lâm sàng. Ví dụ này còn chứng minh các vấn đề phương pháp luận cần được xem xét khi đem ứng dụng các dữ kiện từ một công trình nghiên cứu nào đó cho một typ bệnh nhân khác, hoặc khi lưu trữ các dữ liệu từ các công trinhg nghiên cứu trên các nhóm phụ người bệnh khác nhau.

Trong một số tình huống, sự không chắc chắn về độ nhạy và tính đặc hiệu của tet trong typ người bệnh được đánh giá có thể hạn chế giá trị lâm sàng của nó. Vì người thày thuốc ít khi biết (hoặc có thể biết) quần thể đã được chuẩn hóa mà mỗi tet được chỉ định, thành thử các kết quả sẽ cung cấp thông tin ít có giá trị quyết định hơn người ta thường nghĩ. Hơn nữa, có thể là hoàn toàn khó khăn nếu phân biệt những sai lầm của phòng xét nghiệm labô do ngẫu nhiên do các kết quả tet có thể là dương tính hoặc âm tính giả vì lý do đồng thời tồn tại một quá trình khả dĩ ảnh hưởng đến tet như việc phát hiện thấy nồng độ cao CK ở một người bệnh vừa tập luyện căng thẳng mà lại được thử nghiệm vì triệu chứng đau ngực.

Vì không có một giá trị độc nhất nào hoặc một điểm ngưỡng giới hạn nào của một tet cá nhân khả dĩ được mong đợi có cả hai yếu tố độ nhạy hoàn hảo và tính đăc hiệu hoàn hảo, nên cần phải xác định xem giá trị nào hoặc điểm ngưỡng nào là thích hợp nhất để hướng dẫn việc đưa ra quyết định. Biểu đồ (hình 2-1) của *đường cong đặc thù* của tet diễn tả điều khác biệt khó tránh giữa một bên là độ nhạy cao, chẳng hạn như một điện tâm đồ đặc trưng lúc luyện tập được xem là bất thường, nếu nó cho thấy đoạn ST chệnh xuống ≥ 0,5 mm, mặt khác là tính đặc hiệu cao như xác định một điện tâm đồ lúc luyện tập được xem là bất thường nếu đoạn ST chỉ chênh ≥ 2,0 mm thôi, có thể gúp các nhà lâm sàng hiểu được những hàm ý trong nhiều định nghĩa của kết quả tet "dương tính".



Hình 2-1. Mối liên quan giữa độ nhạy và tính đặc hiệu. Đối với một tet chẩn đoán nào đó, người ta thấy độ nhạy gia tăng có thể kéo theo giảm tính đặc hiệu. Đường cong càng gần góc trên trái thì tet càng có lợi; đường cong càng gần đường kẻ gián đoạn thì tet càng ít có giá trị. Khi quyết định trên những ngưỡng giữa bình thường và bất thường, ta phải xác định xem độ nhạy và tính đặc hiệu nào là có lợi nhất về mặt lâm sàng

Một biểu đồ như hình 2-1 chứng minh rằng những định nghĩa khác nhau về giới hạn bình thường so với bất thường có thể là thích hợp tùy thuộc nơi người ta mong muốn kiềm chế bệnh có một kết quả tet mang tính đặc hiệu cao hoặc muốn loại trừ bệnh với một kết quả mang độ nhạy cao. Các tet khác nhau có thể có các độ nhạy và tính đặc hiệu khác nhau, và những tet ưu việt hơn có thể vừa có độ nhạy cao vừa có tính đặc hiệu cao.

Ví dụ về một tet có độ nhạy cao là biểu đồ âm vang tim trung vị M nhằm ngăn chặn bệnh nặng hẹp động mạch chủ ở người lớn: độ nhạy của tet đối với bệnh hẹp động mạch chủ là gần 100 phần trăm, và biểu đố âm vang (echogram) van động mạch chủ bình thường thực sự ngăn cản việc chẩn đoán bệnh hẹp động mạch chủ này ở người lớn. Điều không may là tet có nhạy cao này lại không thật đặc hiệu,

và nhiều người có hình ảnh chụp biểu đồ âm vang tim các van động mạch chủ không bình thường lại không mắc bệnh hẹp động mạnh chủ nặng, nên cần làm thêm tet tiếp sau nữa (nghĩa là với kỹ thuật Doppler chụp biểu đồ âm vang tim và có lẽ phải làm cả thông tin nữa) để xác định chẩn đoán (chương 187). Một ví dụ phổ biến về một tet đặc hiệu một cách hợp lý là làm một điện tâm đồ để chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp. Đành rằng tính đặc hiệu chính xác tùy thuộc các typ người được thử nghiệm, song sự có mặt những đoạn ST chệch mới xuất hiện vượt quá 1,0 mm trên hai hoặc nhiều hơn chuyển đạo kề nhau ở những người bệnh được đưa đến một phòng cấp cứu có cơn đau ngực kéo dài phù hợp với thiếu máu cơ tim cục bộ là đủ đặc hiệu rồi, nghĩa là đủ có giá trị không giống một kết quả dương tính giả, điều đó thường gợi ý nên tiếp nhận bệnh nhân vào cơ sở chăm sóc tăng cường. Tuy vậy, tet này có độ nhạy kém, và nếu chỉ nhận hạn chế ở những người bệnh có dấu hiệu điện tâm đồ đó vào nằm ở cơ sở chăm sóc tăng cường, thì gần một nửa số bệnh nhân nhồi máu cơ tim đang nằm ở các phòng cấp cứu trong các bệnh viện sẽ bị bỏ qua.

Để tối ưu hóa giá trị lâm sàng của một tet chẩn đoán, ta nên dựa vào thực tế kinh nghiệm từng nơi; thường thì giá trị của nó thường khác với giá trị được nêu ra trong y văn. Các báo cáo về tính hiệu quả của một tet phải nhấn mạnh tính chính xác của nó, khi so sánh với một chuẩn độc lập, và tet phải được lượng giá trên một số mẫu bệnh nhân có đủ mức độ bệnh nặng nhẹ khác nhau và trên những bệnh nhân có các điều kiện được xem xét là một phần của cùng một chẩn đoán phân biệt. Ta phải biết đến tính lặp lại của tet, và "các giới hạn bình thường" cũng cần được xác định rõ ràng và thích hợp. Trong một số trường hợp, tet hoặc thủ thuật cần để xác định giá trị của một tet chẩn đoán lại có quá nhiều rủi ro, thành thử trong một công trình nghiên cứu chỉ gồm những bệnh nhân không điển hình, như trong phân tích tính hữu dụng của kỹ thuật chụp nhấp nháy CT bụng có xử lý bằng điện toán trên những người bệnh nghi ung thư tụy chẳng hạn: Nếu những người bệnh có kết quả chụp nhấp nháy "âm tính" không bao giờ được tiến hành mổ thành bụng thăm dò hoặc được khám nghiệm tử thi, cả độ nhạy và tính đặc hiệu của kỹ thuật chụp nhấp nháy CT để chẩn đoán ung thư tụy có thể đều không được đảm bảo. Trong các tình huống như vậy, giá trị của một tet chẩn đoán có thể là không chính xác vì lý do nó đã không đánh giá được.

- **Chỉnh hợp các dữ kiện lâm sàng và kết quả các tet**

Như ta đã biết, mặc dầu cả các dữ kiện lâm sàng lẫn kết quả tet có thể đều không hoàn toàn chính xác, song việc chỉnh hợp hai loại kết quả này có thể được đưa tới những tiên đoán tương đối chắc chắn hơn, thay vì chỉ dựa vào một trong hai dữ kiện. Nhờ biết xác suất người bệnh có một điều kiện đặc thù nào đó trước khi tiến hành một tet (tet thử, xác suất), và nhờ biết độ nhạy và tính đặc hiệu của tet nên có thể tính được xác suất sau khi làm tet. Người ta dùng một thuật toán thông thường theo dạng phân tích chẵn lẻ của Baye (bảng 2-3) để chỉnh hợp các dữ kiện lâm sàng với kết quả tet.

Một xác suất trước khi làm tet có thể được biểu thị như những số lẻ (như trong cuộc đua ngựa chẳng hạn) và được nhân với tỷ số có lẽ đúng (là độ nhạy của tet chia cho 1 - độ đặc hiệu của tet) sẽ cho các số lẻ sau khi làm tet, những con số lại có thể chuyển thành một xác suất sau khi làm tet. Cách tiếp cận này có thể được sử dụng trong bất cứ tình huống nào, mà thầy thuốc có thể dùng các dữ kiện lâm sàng để lượng giá xác suất chẩn đoán của tet-thử và chỉnh hợp các xác suất này vào kết quả, cũng như độ nhạy và độ đặc hiệu của tet chẩn đoán. Nhiều tình huống lâm sàng có thể phức tạp đến nỗi thực tế không thể lượng giá được xác suất có trước (prior probabilities) của tất cả mọi chẩn đoán chắc đúng hoặc không thể biết được về độ nhạy và độ đặc hiệu của mỗi tet khả dĩ được thực hiện riêng lẻ hoặc phối hợp với nhau. Tuy vậy, những nỗ lực theo chiều hướng này sẽ kích thích tư duy phê phán, làm bộc lộ những điều không chắc chắn, và làm phát sinh những ý niệm đi tìm kiếm các hiện tượng độc đáo hoặc một cuộc duyệt xét các kinh nghiệm đã qua để ứng dụng phương pháp phân tích kiểu Baye vào chỉnh hợp các dữ kiện lâm sàng với các tet labô.

Các kết quả của các phép phân tích Baye thường có thể được biểu thị dưới dạng đồ thị, chẳng hạn như giá trị các dấu hiệu điện tâm đồ để đoán trước một bệnh hẹp động mạch vành (hình 2-2, xem thêm chương 198). Loạt các đường cong này còn chứng minh ta phải xem xét như thế nào một tet mà kết quả có thể nằm trong "vùng xám" thay vì dương tính rõ hoặc âm tính rõ.

Bảng 2-4. Ví dụ việc sử dụng phép phân tích Bayo để chỉnh hợp xác suất trước khi làm tet với kết quả để tính xác suất sau khi làm tet

Ví dụ 1: Xác suất có trước của bệnh bằng 25%

một tet có độ nhạy (tỷ lệ dương tính thực)

là 90% và một độ đặc hiệu 80%

(bao gồm một tỷ lệ dương tính giả 20%)

Dữ kiện lâm sàng

Xác suất có trước 25% ⟶ số lẻ trước

1 : 3

0.90 độ nhạy (*) tet dương

0.20 (1- đặc hiệu)† tính

số lẻ sau khi làm tet

$(1:3)\times\frac{0,90}{0,20} = 45:3$

Xác suất sau khi làm tet

$\frac{4,5}{7,5} = 60\%$

(*) Độ nhạy = Xác suất một kết quả tet dương tính ở một người có bệnh

† (1- đặc hiệu) = Xác suất một kết quả tet dương tính ở một người không có bệnh

Ví dụ 2: Cùng xác suất tet thử và tet, song

bây giờ tet cho một kết quả âm tính

Ở đây tỷ lệ âm tính thực là 80% và

âm tính giả (1- độ nhạy) sẽ là 10%

Dữ kiện lâm sàng

Xác suất có trước 25% ⟶ số lẻ trước

1 : 3

0.10 (1- độ nhạy) tet

0,80 đặc hiệu § âm tính

số lẻ sau khi làm tet

$(1:3)\times\frac{0,10}{0,80} = 0,125:3=1:24$

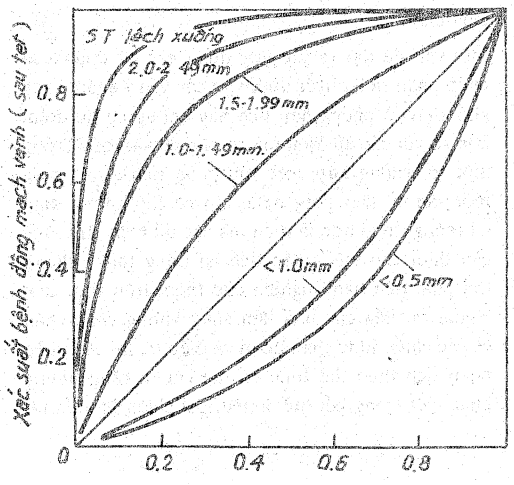
Xác suất sau khi làm tet

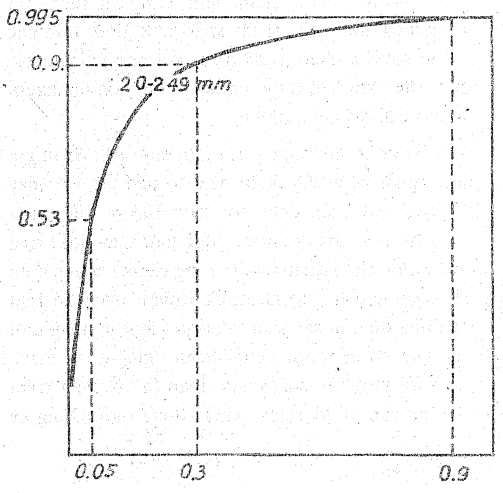
$\frac{1}{25} = 4\%$

≠ (1- độ nhạy): Xác suất một kết quả tet âm tính ở một người có bệnh

§ Đặc hiệu = Xác suất một kết quả tet âm tính ở một người không có bệnh

Hình 2-2. Tet nghiệm pháp ảnh hưởng như thế nào đến xác suất của bệnh động mạch vành (BMV). Xác suất BMV trước khi làm tet sẽ thay đổi do kết quả điện tâm đồ tạo ra một xác suất BMV sau khi làm tet. Cần ghi nhận dấu hiệu ST lệch xuống < 1 mm sẽ làm giảm xác suất BMV, còn ST lệch xuống ≥ 1 mm sẽ làm tăng xác suất. Ví dụ, nếu một người có một xác suất BMV trước khi làm tet là 90 phần trăm, tức là giống xác suất ở một người trung niên có các triệu chứng đau thắt ngực rất điển hình, thì đoạn ST lệch xuống trên điện tâm đồ khi tập luyện là từ 2 đến 2,49 mm, xác suất BMV sau tet sẽ là 99,5 phần trăm.





Ngược lại, cùng tet gắng sức đó đưa tới kết quả ở một người bệnh có xác suất BMV là 30 phần trăm trước tet tức là một xác suất có thể chờ đợi ở một người bệnh có các triệu chứng đau thắt ngực điển hình, sẽ cho một xác suất chừng 90 phần trăm sau tet. Ở một người bệnh không có triệu chứng có xác suất trước tet chừng 5 phần trăm, thì cùng một tet gắng sức sẽ cho một xác suất sau tet là 53 phần trăm. Do vậy, cùng một tet sẽ cho các xác suất sau tet khác nhau ở những người có xác suất trước tet khác nhau. (Theo RD Rifkin, WB Hood – 1977)

Một trong những thừa nhận mấu chốt được công nhận là điều có lẽ đúng gắn liền với phần lớn các phép phân tích như thế là mối tương quan giữa xác suất trước tet với kết quả tet không lớn hơn điều được mong đợi ngẫu nhiên. Nếu tet chẩn đoán chỉ đơn thuần sao chép thông tin đã thu thập được nhờ thăm khám lâm sàng thì nó sẽ chẳng có lợi thêm gì để đoán trước xem có hoặc không có bệnh. Chẳng hạn, nếu muốn xác định xem liệu một người mắc bệnh ung thư ruột kết đã di căn vào gan hay chưa thì dấu hiệu vàng da phát hiện khi thăm khám thực thể phải là một yếu tố đoán trước chắc chắn. Mức độ tăng bilirubin - máu cũng có thể được định lượng, song hàm lượng bilirubin ở ruột người bệnh có triệu chứng lâm sàng vàng da không mang lại một thông tin *độc lập* có giá trị thực chất nào để bổ sung cho kết quả nhờ thăm khám lâm sàng kỹ càng. Khi chỉnh hợp một tet chẩn đoán vào thông tin lâm sàng, thì một tet như vậy chỉ hữu ích nếu nó cung cấp thêm thông tin cho điều có thể được tham khảo dựa vào bệnh sử và thăm khám thực thể, và trước hết là đỡ tốn kém hơn hoặc đỡ nguy hiểm hơn các tet chẩn đoán khác. Nếu một tet chẩn đoán (như kỹ thuật chụp đường mật ngược dòng trên một bệnh nhân tăng bilirubin - máu, chẳng hạn) cung cấp thông tin mà không thể được tham khảo trực tiếp, thì chắc gì các kết quả của nó đã được kết hợp với các xác suất trước khi làm tet với mức độ lớn hơn mà người ta chờ đợi do ngẫu nhiên.

Một tet chẩn đoán chỉ đạt được mục tiêu đánh giá một người bệnh đặc hiệu nào đó nếu nó làm thay đổi xác suất chẩn đoán tới mức đưa ra được một xác suất mới, khả dĩ chỉ ra được một thay đổi trong chiến lược chẩn đoán, hoặc trong các kế hoạch điều trị, hoặc nếu tet đó là một bộ phận trong cả loạt tet dùng để đưa xác suất vượt qua một ngưỡng như vậy. Một ví dụ: một người bệnh nghi bị tắc mạch phổi với một xác suất chẩn đoán là 50 phần trăm chỉ dựa vào dữ kiện lâm sàng không thôi. Dùng kỹ thuật nhấp nháy đánh giá tình trạng thông khí - tưới máu phổi có "xác suất thấp" có thể sẽ làm giảm xác suất chẩn đoán tắc mạch phổi, song nếu mục tiêu là nhằm loại trừ tắc mạch phổi với mức độ chắc chắn nhất có thể thì nên tiến hành kỹ thuật chụp động mạch phổi (chương 211).

Vì lý do các tet chẩn đoán thường không mang lại thông tin mới nào quan trọng cả cho dù kết quả của chúng là chính xác đi chăng nữa, nên có nhiều vấn đề cần được cứu xét trong việc quyết định khi nào nên chỉ định làm các tet chẩn đoán. Trước hết, bệnh được xem là chắc đúng như thế nào? Sau đó, những hậu quả lâm sàng nào có thể xảy ra, nếu chẩn đoán bị bỏ qua hoặc nếu người bệnh được điều trị nhầm lẫn về một bệnh mà thực ra không có? Thứ ba, điều có lẽ đúng là gì, nếu tet chẩn đoán sẽ làm thay đổi xác suất đã gây ra một hậu quả nào đó đối với chẩn đoán hoặc điều trị? Người thày thuốc phải xem xét các vấn đề, các nguy cơ, điều có lẽ đúng và chi phí cho việc có được thông tin mới, và những hậu quả bất lợi của việc trì hoãn, là do quan sát và theo dõi bao giờ cùng thuộc phạm vi của các lựa chọn chẩn đoán thực hiện dễ dàng.

- **Cân nhắc lợi hại: phép phân tích quyết định**

Quan niệm cố hữu cho rằng các trị số xác suất có thể hướng dẫn việc đưa ra quyết định là một thừa nhận đúng, mà người ta có thể đi tới một giới hạn (ngưỡng) do nhờ biết các nguy cơ (hoặc phí tổn) và các lợi ích tương đối cùng nhiều loại phương án lựa chọn, và quyết định xem với trị số xác suất nào thì tỷ số này thay đổi để lựa chọn một chiến lược khác có lợi hơn. Phép phân tích để quyết định là một quá trình tổ chức để đánh giá các tình huống như vậy, và xác định các mục tiêu và các vấn đề mấu chốt.

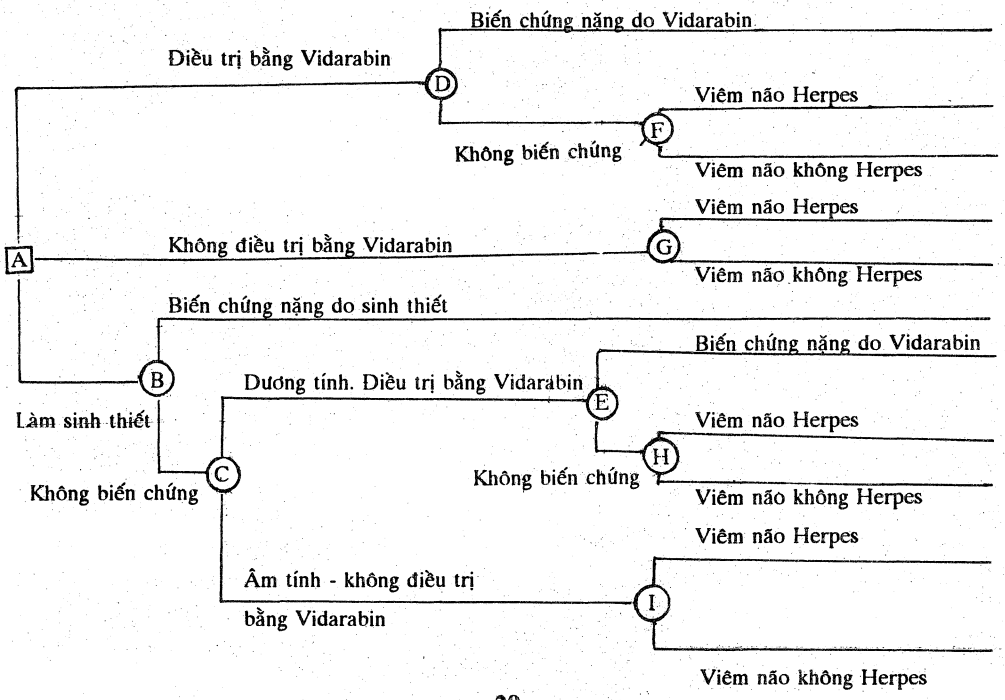
Một vấn đề đặt ra khi ứng dụng các kỹ thuật của phép phân tích quyết định vào các vấn đề lâm sàng khó khăn là phép phân tích này không có ưu điểm hơn so với các dữ kiện mà có căn cứ vào đó. Trong một số trường hợp, việc thử phân tích quyết định một vấn đề lâm sàng phức tạp có thể không đem lại thông tin gì hơn là điều mà các dữ kiện lâm sàng cần thiết cho việc phân tích lại đang thiếu, thành thử phải tiến hành nghiên cứu thêm trên thực địa. Ngoài ra, nếu các nhà lâm sàng không chắc chắn về các chiến lược chẩn đoán và điều trị thì các phép phân tích theo thể thức có thể chỉ ra rằng những khác biệt trong kết quả nhiều loại chiến lược là rất

nhỏ bé. Trong các trường hợp như vậy, phép phân tích hình thức có thể có sai lầm cố hữu, thành thử không thể tin cậy được. Ngay cả khi phép phân tích quyết định có thể mang lại nhiều lợi ích đi chăng nữa, nó vẫn không đủ bổ sung các lượng định và các tính toán chi tiết trong một thời gian hạn hẹp buộc phải đưa ra quyết định ngay trên giường bệnh. Tuy vậy, giá trị tiếp cận phân tích để đi tới quyết định là ở chỗ nó chỉnh hợp các dữ kiện đã có, nó đòi hỏi tư duy chặt chẽ và bộc lộ những điều chưa chắc chắn hoặc chưa biết.

Phép phân tích quyết định sẽ mô tả bằng biểu đồ hai loại kết quả trong quá trình đưa ra quyết định: thứ nhất, các quyết định (hoặc lựa chọn) có giá trị đối với thày thuốc; và thứ hai, các xác suất của hết thảy mọi tình huống có thể xuất phát từ mỗi quyết định. Để minh họa xem quá trình này diễn biến như thế nào, ta có thể cứu xét một pháp phân tích quyết định xem nên làm sinh thiết não, nên điều trị hoặc nên chờ đợi trong một trường hợp nghi viêm não do Herpes (chương 136). Hình 2-3 mô tả ba quyết định đối với vấn đề này.

Ô vuông hoặc "nút" đánh dấu A chỉ một quyết định mà người thày thuốc phải đưa ra. Các ô tròn đánh dấu từ B đến I chỉ ra chỗ nào có kết quả khác nhau, mỗi khả năng có một xác suất có thể ước tính được, đều có thể xảy ra. Trong cách phân tích này, những lựa chọn đầu tiên là điều trị bằng vidarabin (vidarabin một thứ thuốc tương đối độc), không điều trị bằng vidarabin, hoặc làm sinh thiết não và sử dụng kết quả đó để hướng dẫn quyết định điều trị. Việc dùng vidarabin có thể hoặc không có thể gây ra biến chứng do điều trị, và một thủ thuật sinh thiết có thể hoặc không có thể xuất hiện một biến chứng. Mỗi khả năng hậu quả đối với một người bệnh được cho là một "tính hữu ích" điển hình, tức là một ưu tiên tương đối đối với hậu quả, mà 1,0 là một hậu quả hoàn thiện, và 0 là hậu quả xấu nhất có thể xảy ra. Mỗi nhánh tận cùng của hộc cây quyết định được coi là "tính hữu ích" tương ứng với hậu quả của nó, và "giá trị mong đợi" của mỗi nhánh tận cùng được tính bằng nhân xác suất của nó đối với tính hữu ích của nó. Muốn tính "giá trị mong đợi" của mỗi trong ba tiến trình khả dĩ (xem hình 2-3, ô vuông A) ta đem các giá trị mong đợi của mỗi nhóm tận cùng xuất phát từ giá trị đó cộng lại với nhau. Tiến trình ưu tiên của hành động là tiến trình mà khi cứu xét hết thảy các hậu quả khả dĩ, cho giá trị mong đợi cao nhất, nó là tổng các tích số xác suất nhân với tính hữu ích đối với hậu quả khả dĩ của nó.

Hình 2-3. *Hệ cây quyết định để chẩn đoán và điều trị viêm não nghi do herpes.*
Ô vuông tiêu biểu cho điểm quyết định và các ô tròn biểu thị các diễn biến ngẫu nhiên.
Chi tiết xem trong bài. (Theo M. Barza, SG Pauker 1980)



Trong khi thực hiện một phân tích quyết định nào đó, ta phải biết và ước lượng được các xác suất thích đáng, một quá trình đôi khi cần có phỏng đoán. Tiếp đó các giá trị hữu ích phải được qui về cho từng hậu quả trong các hậu quả đó. Giới hạn thực tế to lớn của phân tích quyết định là sự xét đoán chủ quan thường cần có để đánh giá các giá trị có ích thật khó để chỉnh lại vào những năm tiếp sau đối với các giá trị hữu ích đó theo cách thức số học, chẳng hạn, trong việc cứu xét độc tính của thuốc hoặc di chứng do bệnh hoặc do điều trị sẽ làm giảm thấp chất lượng của phân tích quyết định ở những năm sau này như thế nào.

Các kết quả và công dụng của một phép phân tích quyết định tùy thuộc vào các xác suất và các giá trị có ích được sử dụng vào việc tính toán, và bắt buộc phải đưa vào phép phân tích quyết định này *một phép phân tích độ nhạy*, trong đó phải bao gồm đủ loại mọi ước tính cho mỗi xác suất trong phép phân tích để quyết định xem liệu các kết luận có phải thay đổi hay không. Chẳng hạn trong phép phân tích ở hình 2-3, một phạm vi xác suất nào đó phải giả định là đúng đối với độc tính của Vidarabin, đối với các biến chứng nghiêm trọng do sinh thiết não gây ra, và đối với điều có lẽ đúng về các kết quả sinh thiết dương tính giả hoặc âm tính giả. Các tác giả của phép phân tích đặc thù này kết luận rằng: chờ đợi, có nghĩa là không điều trị, và cũng không làm sinh thiết, là tiến trình hành động ưu tiên khi khả năng có lẽ đúng là viêm não Herpes chứa tới 3 phần trăm. Với các xác suất giữa 3 và 42 phần trăm thì phép phân tích quyết định nghiêng về phía làm sinh thiết, song với các xác suất trên 32 phần trăm thì quyết định nghiêng về việc tiến hành điều trị ngay bằng Vidarabin. Tuy vậy, ít khi xảy ra cho một người bệnh nào đó có một xác suất viêm não do Herpes thực sự lớn hơn 42 phần trăm, và do vậy ít khi người ta tiến hành điều trị bằng Vidarabin, dù cho như vậy vẫn còn hơn làm sinh thiết. Các tác giả này chứng minh rằng những kết luận này không thay đổi các điều giả định về xác suất của nhiều diễn biến thích đáng. Nếu các kết luận của một phép phân tích bị ảnh hưởng do những thay đổi tương đối nhỏ trong các giả định, mà quyết định dựa vào đó, thì phép phân tích không đủ tin cậy để trở thành cơ sở cho việc đưa ra quyết định.

Phép phân tích quyết định đôi khi chứng minh một ưu điểm rõ ràng và to lớn cùng với sự lựa chọn đặc thù. Trong các trường hợp khác, có thể có ít khác biệt giữa hai cách lựa chọn: hoặc là lựa chọn có thể hợp lý, hoặc là các hậu quả thứ yếu có thể không được quan tâm tới trong phép phân tích hình thức, chẳng hạn như những cảm giác của người bệnh về các tai biến hoặc kinh nghiệm cục bộ mới mẻ với những can thiệp đặc biệt phải là những yếu tố quyết định cuối cùng để đưa ra quyết định chẩn đoán điều trị. Các thày thuốc thường tiến hành một phép phân tích quyết định, nên phải xác định các xác suất của mỗi tình huống có thể bằng cách duyệt lại kinh nghiệm thích hợp của người bệnh tại nơi hành nghề của mình (bệnh viện hoặc phòng khám), hoặc bằng cách đọc lại các tài liệu y học cần thiết. Ngay cả khi hậu quả của phép phân tích có vẻ đã rõ ràng thì người thày thuốc hoặc người bệnh vẫn có thể tin rằng đây là một ngoại lệ đối với qui luật. Hơn nữa, ngay cả các cách phân tích tốt nhất, như mọi trực giác lâm sàng, cũng phải dựa trên các điều giả định là đúng nhưng vẫn có thể còn phải bàn cãi.

Trong ví dụ nói trên, việc xử lý một người bệnh nghi viêm não do virut Herpes , việc phân tích quyết định đã chỉ ra chiến lược ưu tiên tính theo hậu quả, mà không tính đến các phí tổn để đạt tới kết quả điều trị. Trong việc xác định chính sách y tế, người ta có thể thực hiện một phép phân tích theo thể thức tương quan phí tổn - hiệu quả để xác định xem phải chi phí hết bao nhiêu đôla để đạt một đơn vị hiệu quả, thường được định nghĩa là cứu sống một mạng người, cứu một mạng người sống một năm, hoặc cứu một mạng người sống có chất lượng một năm, trong đó tính số năm có được cuộc sống chất lượng. Chẳng hạn, phí tổn phải trả cho thủ thuật tiến hành tại bệnh viện trong một năm được ước tính là chừng 35.000 đôla Mỹ tính theo giá đôla năm 1986; số tiền này chỉ bao gồm chi phí trực tiếp cho điều trị, mà không kể cả các khoản chi phí gián tiếp, chẳng hạn như thời gian nghỉ việc, hoặc các khoản thu nhập do lao động của bệnh nhân. Trong một số tình huống, năng lực người bệnh duy trì được việc làm có lợi nhuận có thể bù đắp lại một phần hoặc toàn bộ các khoản phí tổn điều trị.

Mặc dầu có nhiều cách phân tích hiện nay biểu thị thành phí tổn - hiệu quả, trong đó số phí tổn bằng đôla được tính theo số mạng người được cứu sống, hoặc số năm khỏi bệnh, song một số tác giả nghiên cứu dùng phép phân tích tương quan phí tổn - lợi nhuận, trong đó giá trị một đôla được đặt trên mạng

người được cứu sống. Chẳng hạn, phân tích việc tiêm vacxin phòng bệnh do rubella, tức là giá trị một đôla trên khả năng của vacxin ngăn ngừa được bệnh do Rubella bẩm sinh và các khoản chi phí đi kèm, đã kết luận rằng chính sách tối ưu của nhà nước là tiêm vacxin cho mọi cháu gái ở tuổi 12.

- **Các vấn đề đạo lý và việc điều trị người bệnh**

Trong lập luận lâm sàng cả về phương diện định lượng lẫn không định lượng, người thày thuốc phải xem xét các hậu quả đạo lý cũng như các giá trị và sở thích của người bệnh. Là vì việc bàn luận chi tiết các hậu quả này nằm ngoài phạm vi của chương này, nên điều quan trọng là phải nhấn mạnh rằng những sở thích của người bệnh dùng các biện pháp thay thế có thể không nhất trí với sở thích mà các thày thuốc đưa ra dựa trên sự xét đoán riêng của họ về mặt lâm sàng hoặc các kết quả của một cách tiếp cận phân tích quyết định.

Chẳng hạn, nhiều người bệnh ung thư thực quản có thể thích dùng biện pháp tia xạ (chiếu tia), với một tỷ lệ khỏi bệnh thấp, nhưng chắc đúng là một tỷ lệ duy trì được tiếng nói cao hơn so với giải pháp cắt bỏ. Các thày thuốc phải đánh giá các đặc tính này của cuộc sống mà người bệnh đánh giá cao nhất (vấn đề thường lảng tránh "chất lượng cuộc sống"), trước khi đưa ra các quyết định không được nhất trí chỉ đơn thuần căn cứ các các tiếp cận định lượng, những cảm giác chủ quan riêng của thày thuốc, hoặc nhiều giả định đúng của họ về các sở thích của người bệnh. Do vậy, kế hoạch cuối cùng phải phản ánh một sự nhất trí giữa một người bệnh đã được giải thích cặn kẽ với một thày thuốc có thiện cảm đã trình bày chi tiết hiểu biết của mình về các hậu quả điều trị thích đáng, và về các ảnh hưởng của các loại hậu quả có thể xảy ra đối với một người bệnh nào đó.

PHẦN MỘT CÁC BIỂU HIỆN CHỦ YẾU CỦA BỆNH

Mục 1. Đau

3. ĐAU: SINH LÝ BỆNH HỌC VÀ XỬ LÝ

Đau là triệu chứng thường gặp nhất của bệnh. Mặc dù bản chất, vị trí và căn nguyên của đau tùy từng trường hợp có khác nhau, song chừng một nửa số bệnh nhân đến thầy thuốc để khám bệnh trước hết vì lý do đau. Với phần lớn người bệnh, việc điều trị đúng đắn một quá trình bệnh rõ ràng, có giới hạn (như một ca gãy xương chẳng hạn) sẽ làm khỏi đau. Tuy vậy, trong nhiều trường hợp, triệu chứng đau phải được đánh giá thận trọng để nhận định ý nghĩa của nó, và để xác định một cách tiếp cận xử lý. Đối với một số người bệnh, đau không khống chế được vẫn là một vấn đề gay cấn. Cái giá phải trả cho việc điều trị nội khoa những người bệnh đau mạn tính lên quá 50 tỷ đô la (Mỹ) hàng năm, và chỉ riêng đau phần dưới thắt lưng không thôi cũng đã làm mỗi năm mất 100 triệu ngày công. Do vậy, đau mạn tính không những chỉ là một vấn đề xử lý nội khoa khó khăn, mà còn gây nên một hậu quả nghiêm trọng về mặt xã hội.

Việc đánh giá của người bệnh bị đau thường là một vấn đề phức tạp, một phần vì đau là một nhận thức hơn là một cảm giác. Tình trạng thể chất, kinh nghiệm trải qua, và sự lường trước của người đó hết thảy đều ảnh hưởng đến cách người ta đánh giá đầu vào của cảm giác đau. Chẳng hạn, các chiến binh và các lực sĩ có thể không hề biết đau mặc dù bị chấn thương cấp diễn, trong khi một vài người bệnh đau mạn tính thì vẫn tiếp tục kêu đau, mặc dù yếu tố kích thích cảm nhận đau rõ ràng đã mất từ lâu rồi. Tuy vậy, hiểu biết của chúng ta về đau và phần lớn các cách xử lý của chúng ta đều tập trung nhằm làm giảm nhẹ đầu vào của cảm nhận đau: do vậy, cách nhận định cảm giác của một người bệnh, phản ứng cảm xúc và hành vi đáp ứng ứng xử đều là những yếu tố quan trọng ngang nhau đáng được người thầy thuốc xem xét kỹ lưỡng.

CẤU TRÚC CÁC ĐƯỜNG DẪN CẢM NHẬN ĐAU

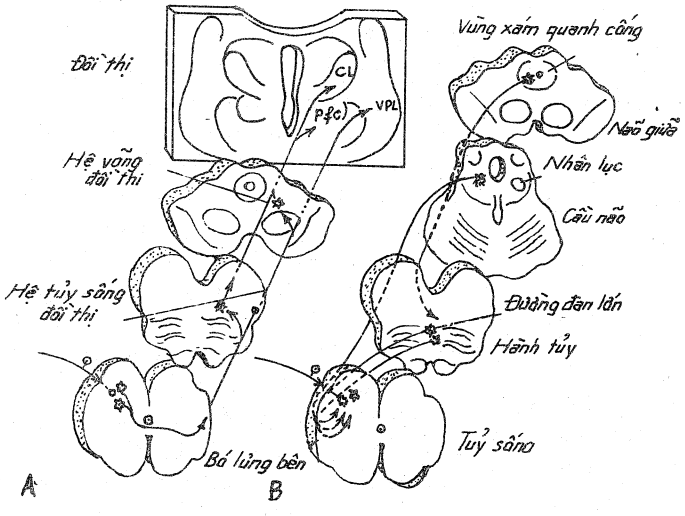
Các đường cảm nhận đau hướng tâm Kích thích cảm giác mạnh đủ gây thương tổn mô, sẽ hoạt hóa các đầu mút dây thần kinh tự do trong da, mô dưới da và nội tạng. Các tín hiệu cảm nhận đau được chuyển về tủy sống bởi các trục cảm giác không myelin hóa và các trục thần kinh cảm giác nhỏ myelin hóa ở người, sự kích thích một trục thần kinh cảm giác nhỏ có thể gợi tín hiệu đau tại vùng da có phân bố sợi thần kinh này, điều này chứng minh rõ ràng rằng, trong những điều kiện nào đó,

ngay cả những trục thần kinh đơn lẻ cũng có thể truyền hoạt tính được não nhận định là *đau*.

Có nhiều sợi thần kinh hướng tâm cảm nhận đau không myelin hóa bộc lộ các đáp ứng *đa phương thức*. Những sợi thần kinh này có thể được hoạt hóa bởi kích thích cơ học mạnh, kích thích nhiệt có khả năng gây thương tổn mô và kích thích hóa học do các chất tiêm vào da.

Bất cứ một kích thích mạnh nào tác động vào da bình thường đều có thể gây ra một *bộ ba đáp ứng* gồm ửng đỏ nơi kích thích, vùng da đỏ xung quanh do giãn động mạch và phù cục bộ do tăng tính thấm thành mạch. Có nhiều chất đóng một vai trò quan trọng trong đáp ứng này. Một số trong tác nhân này được giải phóng từ mô bị thương tổn(như kali, histamin, serotonin, prostaglandin), còn một số khác từ hệ tuần hoàn đi tới (bradykinin), hoặc là từ chính các đầu mút thần kinh tại chỗ đi tới (chất P). Một vài chất trong số này còn hoạt hóa các đầu mút tự do của dây thần kinh và các tác dụng kéo dài của chúng,cắt nghĩa một phần tính nhạy cảm của da thường kéo theo sau một kích thích đau.

Sừng lưng Các sợi thần kinh vươn ra xa hoặc gần các tế bào nằm trong hạch rễ lưng phân đốt. Các sợi thần kinh cảm nhận đau hướng tâm tới sừng tủy sống thông qua rễ lưng và kết thúc tại các nơron sừng lưng (hình 3-1A). Nhiều sợi hướng tâm rất nhỏ kết thúc tại vùng này chứa các peptit thần kinh gồm chất P, cholecyskinin và somatostatin. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy các peptit này đóng vai trò quan trọng trong việc truyền cảm giác bình thường. Phá hủy bằng hóa chất các sợi thần kinh chứa chất P ở các động vật sẽ làm mất cảm giác đau trong một số thủ nghiệm gây đau, và cũng còn thấy giảm rõ rệt chất P trong sừng lưng bằng kỹ thuật nhuộm sừng sau ở những người mắc bệnh lý thần kinh bẩm sinh kèm theo giảm tính nhạy cảm đau. Sừng lưng của tủy sống có thể chia thành vài lớp dựa vào hình thái và cách sắp xếp tế bào. Các nơron phát ra thông tin cảm nhận đau nằm trong nhiều lớp nói trên. Các nơron ra hướng tới thân não và đồi thị, chủ yếu nằm trong các lớp I và V, là những vùng tận cùng của nhiều sợi thần kinh



Hình 3-1

A. Các đường cảm giác đau đi lên. Đường tủy sống-đồi thị thẳng tận cùng trong nhân bụng sau trên (VPL). Đường tủy sống-lưới-đồi thị gián tiếp đi qua cấu tạo lưới thân não và tận cùng tại nhân giữa đồi thị (PFC) và nhân giữa bên (CL).

B. Các đường mất cảm giác đau đi xuống. Các nơron xám quanh cống chiếu tới nhân đường đan lớn, Một chiếu đi xuống từ đường đan lớn ức chế các đáp ứng cảm giác đau của các nơron sừng lưng. Một con đường ức chế riêng rẽ từ nhân lục cũng tận cùng thẳng tại sừng lưng.

hướng tâm cỡ nhỏ. Các trục của những nơron sừng lưng này hình thành một đường thần kinh chéo nhau đi lên tới cung phần tư bên bụng của sừng tủy sống, gọi là đường tủy sống-đồi thị.

Hệ tủy sống-đồi thị Các trục của nơron cảm nhận đau ở sừng tủy sống lưng hình thành các con đường tủy sống-đồi thị kết thúc tại nhiều nhân ở thân não và đồi thị. Đường tủy sống đồi thị có thể chia thành hai hệ căn cứ vào các nối kết này: một hệ tủy sống-đồi thị trực tiếp mang thông tin phân biệt cảm giác đau tới tầm đồi thị và một hệ tủy sống-lưới-đồi thị già hơn về mặt phát sinh chủng loại kết thúc rải rác hơn trong nhân lưới thân não.

Hệ tủy sống-đồi thị trực tiếp kết thúc trong đồi thị có thể có vai trò quan trọng đối với nhận thức về các cảm giác đau. Hệ này tận cùng theo một cách có trình tự bên trong *nhân bụng sau bên* (nuclei ventralis posterolateralis - VPL). Nơi tận cùng của đường tủy sống-đồi thị trong VPL trùm lên đầu vào dải cảm giác cột giữa tủy sống lưng, là trạm trung gian của các cảm giác sờ nhẹ và khớp. Các mô hình được cấu trúc của phần tận cùng và sự hội tụ thông tin cảm giác sờ nhẹ và đau bên trong VPL có thể có vai trò quan trọng đối với nhận thức phân biệt cảm giác đau gồm vị trí, bản chất và cường độ của đầu vào gây cảm giác đau. Nhất quán với cách nhìn nhận này, người ta cho rằng các tế bào bên trong VPL hướng chiếu chủ yếu tới vỏ não cảm giác thân thể sơ cấp.

Hệ tủy sống-lưới-đồi thị lan tỏa hơn có thể đóng vai trò trung gian trong các phản ứng tự chủ và cảm xúc đối với đau. Các sợi thần kinh tủy sống-lưới đi lên kết thúc tại nhiều tầm của cấu tạo lưới thân não, hình thành một bộ phận của hệ đa khớp thần kinh kết thúc trong các nhân giữa đồi thị (các nhân giữa bên và các nhân cạnh bó thần kinh).

Các tế bào trong khắp hệ tủy sống-lưới-đồi thị có các trường tiếp nhận cảm giác rộng lớn hai bên có thể bao gồm toàn bộ bề mặt cơ thể. Các tế bào này thường đáp ứng tốt nhất đối với đầu vào gây cảm giác đau. Những tế bào này không chắc có vai trò quan trọng trong việc phân biệt và định vị cảm giác, có thể là chúng có vai trò quan trọng trong báo hiệu hoặc định hướng đối với kích thích đau.

Trong các điều kiện bình thường, ở đây xuất hiện một thế cân bằng giữa thông tin chính xác, đặc hiệu được chuyển vào kênh thông qua VPL với các tác dụng thức tỉnh tổng quát hơn thông qua vai trò trung gian của đồi thị giữa. Những chứng bệnh phá hủy một phần đồi thị bên gồm VPL có thể dẫn tới một hội chứng cảm giác đau rất liên tục liên quan đến bên đối diện của cơ thể (hội chứng đồi thị của Dejerine và Roussy); đau thường kèm yếu tố cảm xúc hoặc tự chủ quá mức. Chứng bệnh này có thể do nơi luồng thông tin cảm giác không bị giới hạn đi qua đồi thị bên được nhận định là đau do não bị thương tổn. Hiện tượng ở một số người bệnh có các thương tổn giải phẫu của đồi thị giữa có thể làm dịu kiểu đau liên tục có nguyên nhân trung ương này là phù hợp với ý niệm nói trên. .

Các đường mất cảm giác đau đi xuống Ngoài các đường cảm giác đau chính đi lên như đã phác họa ở trên, não còn có các mạch thần kinh đi xuống đủ khả năng chặn các đầu vào cảm giác đau (hình 3-1B). Ở động vật, kích thuốc điện vùng xám quanh cống Sylvius thuộc não giữa có thể làm mất cảm giác đau toàn thân mà không mất các đáp ứng cảm giác hoặc vận động rõ rệt khác. Một hệ tương tự có thể tồn tại ở người như nêu trong báo cáo về sự kích thích chất xám gần vùng quanh não thất đã làm mất cảm giác đau trên lâm sàng.

Hiệu qủa này xuất hiện là một phần nhỏ nhất thông qua vai trò trung gian ở tầm tủy sống, vì ở động vật nó có thể bị phong tỏa do cắt đứt các đường cảm giác mang các hướng chiếu từ tâm não đi xuống sừng tủy sống lưng. Tuy vậy cũng có một số ít tế bào của chất xám quanh cống chiếu trực tiếp tới tủy sống. Thay vào đó, đường cảm giác đi xuống quan trọng đối với mất cảm giác đan xuất hiện ở khớp thần kinh đầu tiên trong nhân đường đau giữa hành tủy (chủ yếu là nhân đường đan lớn). Các nơron đường đan, đến lượt mình hướng chiếu tới tủy sống ở nơi chúng ức chế đáp ứng cảm giác đau của các nơron sừng lưng. Hệ đường cảm giác đi xuống này có thể có khả năng canh giữ dòng thông tin cảm nhận đau từ tầm khớp thần kinh đầu tiên trong sừng tủy sống lưng.

Cả vùng xám quanh cống Sylvius, đường đan hành tủy và sừng tủy sống lưng đều chứa một mật độ cao các peptit dạng thuốc phiện nội sinh và các thụ thể thuốc phiện. Các thuốc giảm đau gây mê có thể tác

động một phần bằng cách hoạt hóa hệ mất cảm giác đau đi xuống ở các vị trí này. Người ta cũng tìm thấy các thụ thể thuốc phiện với mật độ cao trong đồi thị giữa và phần trước não của hệ viền; các chất này có thể đóng một vai trò bổ sung quan trọng trong đáp ứng mất cảm giác đau đối với các thuốc gây mê.

Các amin có nguồn gốc sinh học tiêu biểu cho một nhóm các chất dẫn truyền thần kinh khác thấy có trong các đường cảm giác đi xuống thích ứng với cảm giác đau. Serotonin chứa trong nhiều nơron đường đan kết thúc tại sừng lưng tủy sống và một số trục thần kinh giải phóng serotonin thì kết thúc trực tiếp trên các úc chế đi xuống chứa norepinephrin cũng xuất phát từ *nhân lục* (nucleus locus coeruleus) của cầu não, hệ này có vẻ đáp ứng các úc chế cảm giác đau của các nơron sừng lưng tủy sống bằng một cơ chế giải phóng alpha-adrenalin. Do vậy, các thuốc có tác dụng trung tâm của các amin nguồn gốc sinh học, như các thuốc chống trầm cảm có nhân ba vòng thì có thể là những tá chất làm mất cảm giác đau hữu hiệu tác động bằng cách tăng cường hiệu qủa của những đường cảm giác đi xuống này.

ĐÁNH GIÁ NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG ĐAU

Đau thực thể Đau thường xẩy ra nếu một kích thích có tiềm năng gây thương tổn mô hưng phấn các dây cảm nhận đau ngoại vi hướng tâm. Nếu một kích thích đau kích hoạt các thụ thể ở da, cơ hoặc khớp thì cảm giác đau như vậy thường được người bệnh xác định cụ thể nơi đau và mô tả dễ dàng (xem bảng 3-1). Ngược lại, đau do nguồn gốc phủ tạng thường khó xác định nơi đau và có thể được qui chiếu trên một vùng ngoài da được phân bố cùng một rễ thần kinh cảm giác như đối với cơ quan nội tạng bị bệnh. Chẳng hạn cơn đau cơ tim kích hoạt các dây thần kinh lồng ngực phía trên của dây tủy sống.

Thông tin cảm giác đau này hội tụ trên cùng những nơron nhận luồng vào ở ngoài da từ các khúc bì T1 đến T4, và người ta nói rằng cơn đau thường qui chiếu trên vùng này của da hoặc lớp mô dưới bình thường. Đau nội tạng bắt nguồn từ túi mật hoặc thận sẽ qui chiếu cảm giác đau một cách tương tự tới khúc bì tương ứng.

Cả đau ngoài da và đau nội tạng đều là những kinh nghiệm phổ biến và không phải bao giờ cũng là tín hiệu của một qúa trình bệnh. Do vậy , đau thực thể bắt nguồn từ một chấn thương hoặc một bệnh mới mắc nói chung là quen thuộc đối với người bệnh, và thường được mô tả trong bối cảnh các cơn đau tương tự trước đây. Đau thực thể do kích hoạt các cơ chế cảm nhận đau bình thường thì thường được điều trị có hiệu qủa bằng một liệu trình ngắn dùng thuốc giảm đau thích hợp.

Đau do bệnh thần kinh Đau còn là hậu qủa của thương tổn hoặc những thay đổi mạn tính liên quan đến các đường cảm giác đau thực thể trung ương hoặc ngoại vi. Đau có thể do kiểu cảm ứng không bình thường của hoạt tính nơron hướng tâm đi tới các sừng lưng và các cấu trúc gần trung tâm hơn. Thương tổn các dây cảm giác còn có thể làm giảm các kiểm soát úc chế, mà bình thường được một đường vào ngoại vi kích hoạt. Đau do bệnh thần kinh có thể xuất hiện theo thương tổn các dây thần kinh cảm giác và tồn tại dai dẳng mà không chứng minh được một kích thích gây cảm giác đau nào cả. Trái với phần lớn các trường hợp đau thực thể, đau do bệnh thần kinh thường khó định vị được. Người bệnh thường hay dùng các thuật ngữ không thông thường để mô tả cảm giác đau, nhấn mạnh sự phân biệt giữa cảm nhận các cảm giác đau thực thể với các cảm giác đau do bệnh thần kinh (bảng 3-1).

Bảng 3-1. Các đặc điểm của đau thực thể và đau do bệnh thần kinh.

ĐAU THỰC THỂ
1- Kích thích gây cảm giác đau thường là rõ ràng
2- Đau thường khu trú rõ, có thể qui chiếu được đau nội tạng
3- Đau tương tự các chứng đau thực thể khác theo kinh nghiệm của người bệnh
4- Cơn đau giảm nếu dùng thuốc chống viêm hoặc thuốc giảm đau gây ngủ
ĐAU DO BỆNH THẦN KINH
1- Không có một kích thích rõ ràng nào gây đau cả
2- Đau thường không khu trú rõ rệt

3- Đau thất thường, không giống đau thực thể.

4- Dùng thuốc giảm đau gây ngủ chỉ giảm đau một phần.

Các triệu chứng cảm giác đau này do bệnh thần kinh có thể hoặc cục bộ hoặc lan rộng hơn. Chấn thương hoặc kích ứng một dây thần kinh ngoại vi có thể gây ra một chứng *đau dây thần kinh*, được định nghĩa là đau tại một dây thần kinh độc nhất; đau thường đi kèm các dấu hiệu loạn chức năng thần kinh, nhưng không phải bao giờ cũng như vậy, chẳng hạn như mất cảm giác hay yếu các cơ do dây thần kinh phân bố. Thường thì đau có nghĩa là một cảm giác nóng rát tự nhiên hoặc *loạn cảm* có thể kết hợp với những nhát đau chói kịch phát ở vùng có tổn thương. Mặc dầu có một ngưỡng phát hiện cảm giác rạch ròi như vậy, song người bệnh thường có một đáp ứng quá mức với một kích thích đau (*chứng tăng cảm đau*) hay với một va chạm (*chứng tăng cảm*) hoặc nhận thức kích thích không gây đau thành một cảm giác đau (*đối cảm đau*). Các thuật ngữ này mô tả tính tăng nhạy cảm thay đổi đối với kích thích đau thường được tập hợp dưới một danh từ là *chứng tăng cảm đau*.

Trong một vài hình thái đau dây thần kinh (như đau dây thần kinh tam thoa chẳng hạn), đau kịch phát, đau như xé chiếm ưu thế mà không có các dấu hiệu khác của loạn chức năng dây thần kinh. Ngược lại, nét đặc trưng của *đau hỏa thống* kéo theo sau thương tổn dây thần kinh là loại đau rát như bỏng, liên tục, đối cảm đau và loạn chức năng giao cảm rõ rệt. Đau còn có thể là một nét đặc trưng của các chứng đau dây thần kinh lan tỏa hơn có kèm theo sự thoái hóa các trục thần kinh cỡ nhỏ. Trong các trường hợp này, có thể có nhiều vị trí đau cũng như có đủ các dạng đau.

Trong các chứng đau dây thần kinh cảm giác hoặc cảm giác vận động lan tỏa đau thường đối xứng và ở các ngọn chi ảnh hưởng tới bàn chân, trường hợp tiến triển tới cả bàn tay.

Nếu là các chứng đau dây thần kinh cục bộ hơn, đau hoặc rát như bỏng đau sẽ là cảm giác với những nhát đau kịch phát chồng chéo nhau. Đối cảm đau và tăng cảm đau là những nét chung trong các giai đoạn đau cấp diễn của bệnh.

Đau còn có thể là một triệu chứng khiến người bệnh trở nên yếu ớt sau thương tổn các đường cảm giác-thực thể trung ương. Các thương tổn đường cảm giác thực thể đi lên ở tâm tủy sống, thân não đồi thị hoặc vỏ não có thể dẫn tới một hội chứng đau tự phát liên tục được qui chiếu ra ngoại vi hay kèm theo những dị thường cảm giác chồng chéo nhau như đã bàn ở trên.

Các khía cạnh tâm lý của đau Ở một số người bệnh có triệu chứng đau, nhất là đau mạn tính, thì thường có ít tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh đang tiến triển với lượng ứng xử cơn đau. Các yếu tố xã hội và tâm lý có thể có ý nghĩa quan trọng làm vượng phát và tồn tại dai dẳng những điều phàn nàn về đau ở những bệnh nhân như vậy. Do vậy, việc đánh giá của một nhà tâm thần học hay một nhà tâm lý học phải là một phần trong toàn bộ việc đánh giá phần lớn những bệnh nhân có những than phiền đau như vậy. Các tet tâm lý, bao gồm cả diễn đồ nhân cách nhiều pha Minnesota (MMPP-Minnesota Multiphasic Personality Profile) có thể đóng góp một phần quan trọng trong cách đánh giá này.

Có nhiều phạm trù chẩn đoán tâm lý có thể kết hợp với các hội chứng đau mạn tính. Hai hình thái thường gặp nhất là những người bệnh trầm cảm và người bệnh có rối loạn thân thể.

TRẦM CẢM: Các triệu chứng trầm cảm thường thấy ở người bệnh đau mạn tính và bệnh trầm cảm gặp ở khoảng 30 phần trăm. Nhiều người bệnh đau phủ nhận trầm cảm và không bộc lộ chứng trầm cảm. Ở những người bệnh như vậy, có thể có các dấu hiệu mất ngủ, lãnh đạm tình dục và thiếu năng nổ.

Mối liên quan giữa đau và trầm cảm là phức tạp. Ngưỡng đau bị hạ thấp ở những người bệnh có biểu hiện trầm cảm về mặt lâm sàng, và đau là điều than phiền phổ biến ở những người bệnh có chứng trầm cảm sơ phát. Ở những người có triệu chứng đau đi kèm với bệnh thực thể mạn tính cũng thường xuất hiện các triệu chứng trầm cảm. Tuy vậy, tần số trầm cảm được xác định dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng chặt chẽ ở những người bệnh đau mạn tính không khác nhau rõ rệt nếu so với những người mắc bệnh mạn tính mà không có triệu chứng đau.

Trong một nghiên cứu cố gắng làm rõ hơn mối liên

quan giữa đau và trầm cảm, người ta đã mô tả một nhóm phụ những người bệnh *hay kêu đau*. Những người này thường quá lo lắng kiểu bệnh tưởng về chứng đau của họ. Đau thường mang bản chất liên tục và nguồn gốc mơ hồ. Ngoài điều than phiền đau, người bệnh có thể có những triệu chứng trầm cảm như mất ngủ, mệt mỏi, và tuyệt vọng. Những người hay kêu đau trong quá khứ đã có những biến cố đặc trưng như sang chấn và không được thỏa mãn nhu cầu. Có thể có một tiền sử gia đình trầm cảm, nghiện rượu hoặc hành hạ thể xác. Tuy vậy, trước khi khởi phát đau, những người này có một cái nhìn lý tưởng hóa về bản thân họ và các mối quan hệ gia đình, phủ nhận các xung đột. Đau mạn tính trong nhóm người này có thể kết hợp một phần với các xung đột cá nhân hoặc giữa các cá nhân với nhau mà không được giải quyết.

Các thuốc chống trầm cảm, thích hợp với đau kèm trầm cảm, có thể làm ổn định giấc ngủ và cải thiện các triệu chứng khó ở của người bệnh có triệu chứng đau. Thuốc này thường làm giảm cường độ các cơn đau và đồng thời giảm bớt các yêu cầu dùng các thuốc giảm đau. Do vậy, các thuốc chống trầm cảm có thể đóng vai trò quan trọng trong việc xử lý đau mạn tính, mặc dầu vẫn không chắc chắn là liệu thuốc này trước hết có tác động như thuốc giảm đau hay tác động làm mất trầm cảm tiền lâm sàng.

CAC RỐI LOẠN MANG SẮC THÁI THÂN THỂ

Những người bệnh này có các triệu chứng gợi ra một bệnh thực thể song lại không có một bằng chứng rối loạn thực thể nào khả dĩ cắt nghĩa được các triệu chứng này. Danh mục các "rối loạn mang sắc thái thân thể" gồm những người bệnh có rối loạn thực thể hóa, rối loạn hoán chuyển, bệnh tưởng hoặc đau do nguyên nhân tâm lý. Mặc dầu các triệu chứng đau mạn tính thường là một phần biểu hiện của một số rối loạn dạng thực thể, song những người bệnh được chẩn đoán như vậy lại không bị trầm cảm về mặt lâm sàng và thường không đáp ứng với các thuốc chống trầm cảm. Tuy vậy, những người bệnh này tìm đến các bác sĩ và phải làm nhiều tet lặp đi lặp lại để đánh giá những điều than phiền mơ hồ. Người ta thường kê đơn với nhiều loại thuốc giảm đau, thuốc giải lo lắng, thuốc giãn cơ mà ít hoặc chẳng đem lại chút lợi ích nào cả. Các thủ thuật ngoại khoa cũng thường được tiến hành nhằm làm giảm đau nhưng vô hiệu.

Cần làm cho người bệnh rối loạn dạng thân thể luôn được an tâm rằng chứng đau của họ là lành tính; do vậy, cách xử lý các trường hợp này trước hết là hỗ trợ. Những người bệnh này cần được theo dõi chặt chẽ để giảm bớt những tet không cần thiết và giảm việc dùng thuốc. Đối với những người bệnh này, việc chẩn đoán những cơn đau mới xuất hiện là tín hiệu thực của một bệnh thực thể có thể là một thử thách lâm sàng.

XỬ TRÍ NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG ĐAU

Đau thực thể cấp diễn thường được điều trị có hiệu quả bằng các thuốc giảm đau không gây ngủ, thuốc này làm giảm đau nhưng không làm giảm ý thức (bảng 3-2). Dùng aspirin 300 tới 600 mg, hoặc acetaminophen 600 mg 4 giờ uống một lần thường là có hiệu quả. Tuy vậy có thể dùng các thuốc chống viêm khác không phải steroid, gồm phenacetin, naproxen, sulindac hoặc ibuprofen, song ít có bằng chứng nói rằng các thuốc này rõ ràng tốt hơn các thuốc giảm đau rẻ tiền hơn như aspirin và acetaminophen. Hầu hết các thuốc chống viêm không phải steroid đều có các phản ứng phụ gây kích thích dạ dày ruột và có thể làm phát sinh những phản ứng dị ứng. Tuy vậy các phản ứng phụ của aspirin, nhất là rối loạn tiêu hóa, chảy máu dạ dày-ruột và ức chế ngưng kết tiểu cầu không thấy xảy ra với acetaminophen, song thuốc này lại không có các thuộc tính chống viêm. Aspirin dùng phối hợp với axetaminophen không tỏ ra có hiệu quả hơn khi dùng riêng mỗi thứ, song nếu phối hợp mỗi thứ với codein thì hiệu quả tăng hơn so với khi chỉ dùng một mình codein.

Các thuốc giảm đau gây ngủ thường cần cho các cơn đau nặng. Nói chung, chỉ nên dùng một thứ thuốc gây ngủ vào một lúc nào đó thôi và phải bắt đầu ngay bằng một loại thuốc gây ngủ mạnh chẳng hạn như codein cứ 4 đến 6 giờ uống 30 mg. Khi dùng liều uống codein tương đối an toàn, có hiệu quả và dung nạp tốt. Nhưng nếu cho uống codein 60 mg 4 giờ một lần mà không đỡ đau thì nên ngừng để dùng một loại thuốc ngủ khác mạnh hơn như morphin hoặc meperidin chẳng hạn với liều lượng và định kỳ thích hợp. Tăng liều codein quá mức sẽ

làm tăng tần số các phản ứng phụ mà không thấy tăng rõ rệt hiệu qủa giảm đau.

Những người bệnh đau do một bệnh thực thể rõ ràng thì thường được điều trị bằng tiêm thuốc giảm đau gây ngủ như morphin hoặc meperidin, có thể trên cơ sở "6 giờ một lần nếu cần". Hiệu quả giảm đau do các thuốc này thường chỉ kéo dài 2 đến 3 giờ, và người bệnh lại cảm thấy đau trước liều tiếp theo. Người ta cũng ít dùng thuốc giảm đau cho người bệnh dựa trên cơ sở cho rằng chỉ cần thiết làm đúng theo y lệnh là vì sẽ tạo ra những giai đoạn giảm đau không thỏa đáng khiến người bệnh cứ kêu đau hoài, làm việc hồi phục sẽ chậm trễ. Giảm đau không thỏa đáng cho các trường hợp dùng thuốc giảm đau gây ngủ nhiều lần và liều cao đủ để cắt cơn đau. Nên dùng thuốc giảm đau cho người bệnh theo một thường qui thay vì theo yêu cầu của người bệnh và nên hiểu rằng người bệnh có thể từ chối không dùng thuốc nếu mức giảm đau đã đủ. Nên giải thích cho người bệnh hiểu rõ khi nào cần thay đổi liều giảm đau và cần giảm liều thuốc ngủ nếu giai đoạn đau cấp đã qua.

Bảng 3-2: Các thuốc giảm đau

THUỐC GIẢM ĐAU KHÔNG GÂY NGỦ: LIỀU LƯỢNG VÀ KHOẢNG CÁCH

Tên chung	Liều mg	Khoảng cách (giờ)
Aspirin	750-1250	3
Phenacetin	750-1000	3
Acetaminophen	600-800	3
Phenylbutazon	200-400	4
Idomethacin	50-75	4
Ibuprofen	200-400	4
Naproxen	250-500	4
Nefopam	6--120	4

THUỐC GIẢM ĐAU GÂY NGỦ TƯƠNG ĐƯƠNG 10 MG MORPHIN SULFAT (MS)

Tên chung	Liều tiêm bắp mg	Liều uống mg	Khác biệt so với MS
Oxymorphin	1	6	Không
Hydromorphin	1.5	7.5	Tác dụng ngắn hơn
Levocphanol	2	4	Tác dụng tốt khi uống và tiêm bắp
Heroin	4		Tác dụng ngắn
Methadon	10	20	Tác dụng tốt khi uống và tiêm bắp
Morphin	10	60	
Oxycodon	15	30	Tác dụng ngắn
Meperidin	75	300	Không
Pentazocin	60	180	Chủ vận-đối kháng
Codein	130	200	Độc hơn

THUỐC CHỐNG CO GIẬT

Tên chung	Liều uống, mg	Khoảng cách (giờ)
Phenytoin	100	6-8
Carbamazepin	200	6
Clonazepam	1	6

THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM

Tên chung	Liều uống, mg	Trung bình,mg/ngày
Doxepin	200	75-400
Amitryplin	150	75-300
Imipramin	200	75-400
No-triptylin	100	40-150
Desipramin	150	75-300
Amoxapin	200	75-300
Trazodon	150	50-600

Các bệnh mạn tính thường gây ra những đợt đau cấp diễn hồi qui thay vì cảm giác khó chịu liên tục. Phải xử lý các đợt vượng phát đau cấp diễn như đối với bất cứ cơn đau cấp diễn nào mới xảy ra. Phải có sẵn các thuốc giảm đau cho người bệnh khi xảy ra cơn đau và cả người bệnh và thầy thuốc cần phải hiểu rằng cần ngừng thuốc nếu đợt cấp diễn đã qua.

Những người bệnh ở giai đoạn cuối như ung thư di căn chẳng hạn thường có những cơn đau liên tục hoặc hồi qui. Ở những người bệnh này, việc dùng nạp thuốc trở nên một yếu tố quan trọng. Việc tăng

liều lượng các thuốc giảm đau gây ngủ trong các trường hợp như vậy có thể là cần thiết để duy trì tình trạng giảm đau thỏa đáng mặc dầu bệnh cơ bản vẫn không thay đổi chút nào. Vì liều thuốc ngủ tăng nên tần số các phản ứng phụ cũng tăng gồm sự làm dịu, các phản ứng bải hoải và táo bón. Trong một số trường hợp bệnh ở giai đoạn cuối có chọn lọc, tiêm Morphin ngoài màng cứng tủy sống hoặc qua ống thông vào tủy sống có thể làm giảm đau thực sự mà ít gây phản ứng phụ. Tuy vậy, với phần lớn người bệnh việc thay đổi thuốc, liều lượng hoặc cho thêm một tá dược giảm đau thường có thể cải thiện việc giảm đau đồng thời giảm được các phản ứng phụ.

Xử trí đau do bệnh thần kinh Đau do thần kinh thường là một chứng đau mạn tính, có thể dính líu tới những đổi thay sinh lý bệnh tại nhiều mức của hệ thần kinh. Tuy vậy, việc xử lý nội khoa đau do bệnh thần kinh không đem lại kết quả thỏa mãn và người bệnh ít khi khỏi đau thực sự và khỏi lâu dài nếu chỉ dùng một liệu pháp đơn độc. Với những người đau do bệnh thần kinh, các thuốc giảm đau qui ước chỉ mang lại hiệu qủa hiếm hoi. Việc tìm kiếm cải thiện các hình thái trị liệu cho những bệnh nhân này đã đưa ra một số cách tiếp cận.

CÁC THUỐC CHỐNG CO GIẬT Với những người đau do bệnh thần kinh ít hoặc không có bằng chứng rối loạn chức năng giao cảm thì người ta thường cho các thuốc chống co giật và các thuốc chống trầm cảm, mặc dầu chỉ có rất ít bằng chứng nói rằng các thuốc này có hiệu lực.

Phenytoin, carbamazepin hoặc clonazepam có thể có ích trong một vài trường hợp mắc bệnh thần kinh có triệu chứng đau hoặc đau do bệnh thần kinh. Các thuốc chống co giật đặc biệt hữu hiệu trong điều trị các cơn đau dữ dội, đau nhức nhối có kèm đau dây thần kinh cục bộ như đau dây thần kinh tam thoa chẳng hạn. Chúng ít có hiệu lực đối với những cảm giác đau rát thường xuyên hơn là một bộ phận quan trọng trong các bệnh như đau dây thần kinh sau bệnh herpes hoặc bệnh thần kinh do đái tháo đường.

Các thuốc chống giao cảm. Ở một số người bệnh, đau dây thần kinh do chấn thương có thể biểu hiện bằng đau rát như bỏng tự nhiên và có bằng chứng rối loạn chức năng giao cảm nơi chi bị tổn thương. Chứng đau này gọi là *hỏa thống* và có thể là một hình thái nổi bật của loạn dưỡng giao cảm. Đi kèm với những thay đổi cảm giác trong hỏa thống là những xáo trộn trong phân bố thần kinh nơi chi bị tổn thương. Cắt bỏ dây thần kinh giao cảm bằng giải phẫu hoặc bằng phương pháp gây tê cục bộ thường làm dịu hỏa thống và theo ý kiến của một số tác giả thì giảm đau bằng phong bế giao cảm là một bộ phận mấu chốt của chẩn đoán.

Nếu đau dịu bớt sau khi phong bế giao cảm, thì việc tiêm tĩnh mạch tại chỗ hay toàn thân các thuốc chống giao cảm như guanethidin chẳng hạn có thể làm giảm đau lâu dài trong một số trường hợp.

CÁC THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM BA VÒNG Các thuốc chống trầm cảm thường được dùng để điều trị đau do tổn thương dây thần kinh ngoại vi. Các dẫn chất ba vòng của iminodibenzyl là những thuốc thường được dùng nhiều nhất. Các tác dụng dược lý của chúng gồm kích thích sự dẫn truyền amin đơn bằng cách ức chế sự bắt giữ trở lại chất dẫn truyền tại khớp thần kinh và làm thay đổi tính nhạy cảm của thụ thể tiết adrenalin trước và sau khớp thần kinh. Nơi tác dụng quan trọng của các thuốc chống trầm cảm ba vòng để chữa đau còn chưa rõ. Tuy vậy, các thuốc này thường có thể tác động bằng cách tăng tiềm lực thân não ức chế sự dẫn truyền cảm giác đau ở tầm sừng tủy sống lưng. Các thuốc ức chế trầm cảm ba vòng còn có tác dụng quan trọng lên các hệ giải phóng amin đơn đi lên phóng chiếu tới não trước. Hình như các hệ đi lên này có thể cũng có vai trò quan trọng trong cảm nhận đau, mặc dầu vấn đề các thuốc chống trầm cảm ảnh hưởng đối với các đường dây cảm giác ở tầm đồi thị và vỏ não ra sao vẫn còn là giả thiết.

Kích thích dây thần kinh bằng điện qua da (TEMS). Dùng một đơn vị kích thích dây thần kinh bằng điện qua da (TENS - Transcutaneous electrical nerve stimulation) đặt lên một vùng có cảm giác đau hoặc phía trên gốc dây thần kinh có thể làm giảm đau rõ rệt cho những người bệnh đau vì thương tổn dây thần kinh. Tuy vậy, thời gian tác dụng thường chỉ hạn chế trong giai đoạn kích thích thôi. Sau một giai đoạn nhiều ngày tới nhiều tháng, ở nhiều bệnh nhân đáp ứng giảm đau đối với TENS trở thành trơ và kích thích điện có thể thực sự khiến người bệnh

đau thêm.

Xử lý đau mạn tính Đau dai dẳng khiến người bệnh trở thành bất lực liên tục ít nhất 6 tháng thường được gọi là đau "mạn tính". Những người đau mạn tính thường có những vấn đề riêng phải đánh giá và xử lý.

Khi người bệnh đau mạn tính đã lâu đi khám thầy thuốc mới thì thường mang những hy vọng không thực tế vào thầy thuốc. Họ thường nói chẳng có một thầy thuốc nào trước đây có khả năng cả và đây là niềm hy vọng chữa đau cuối cùng. Hỏi kỹ bệnh sử, mới thấy họ không chịu nghe theo những lời khuyên của các thầy thuốc trước đây.

Để khỏi thất bại một lần nữa, người bệnh đau mạn tính phải được đánh giá bởi một nhóm các thầy thuốc nhiều chuyên khoa có kinh nghiệm trong việc đối phó với đau mạn tính. Các thầy thuốc chuyên khoa thuộc nhóm này có thể thay đổi bản chất than phiền đau và tùy theo khả năng thực tế tại một bệnh viện. Tuy vậy, tối thiểu, một bệnh nhân cũng phải được một thầy thuốc nội khoa, một nhà tâm lý học, một thầy thuốc thần kinh và một nhà vật lý trị liệu thăm khám. Cách tiếp cận tập thể như vậy sẽ tránh được sự "đối đầu " giữa người bệnh với thầy thuốc có thể làm ngừng tiến bộ; nó còn tăng cường sự tín nhiệm của nhóm điều trị và chắc chắn sẽ làm tăng sự phục tùng nơi người bệnh. Mục đích cách đánh giá này nhằm thiết lập một kế hoạch điều trị với những mục tiêu đặc hiệu. Mỗi mục tiêu phải được hoàn tất theo một biểu hiện thời gian đã được người bệnh và kíp điều trị cùng nhất trí.

Nói chung, phải nhấn mạnh ba mục tiêu. Trước hết việc điều trị bằng thuốc phải được đơn giản hóa và hạn chế tới mức tối thiểu. Đối với nhiều người bệnh đau mạn tính, các thuốc giảm đau và thuốc giãn cơ thông thường chỉ có rất ít tác dụng. Do vậy, người bệnh có xu hướng tăng liều lượng với hy vọng chóng khỏi đau. Nếu giải thích cho người đó hiểu thì việc dùng thuốc phải giảm đi bằng cách loại bỏ các thuốc thừa hay các thuốc vô hiệu. Phải giảm nhất loạt liều lượng các thuốc còn lại xuống tới mức người bệnh chỉ dùng các thuốc có hiệu qủa rõ ràng và có phản ứng phụ không đáng kể.

Mục tiêu thứ hai của trị liệu là giúp người bệnh hiểu rõ hơn triệu chứng đau cùng những yếu tố làm đau vượng phát. Ý nghĩa về mặt tâm lý của đau và mối quan hệ giữa đạu với các yếu tố phát triển và yếu tố quan hệ giữa người với người có thể đáng được khai thác đối với từng bệnh nhân. Các thuốc chống trầm cảm cũng có một vai trò trong việc điều trị các triệu chứng xúc cảm ở một số người bệnh đau mạn tính.

Mục tiêu thứ ba của trị liệu phải là tăng cường năng lực hoạt động, Dưới sự hướng dẫn của một thầy thuốc chuyên khoa phục hồi chức năng, một kế hoạch điều trị vật lý để giảm đau (TENS, xoa bóp...) phải đi đôi với một kế hoạch tập luyện làm tăng động tác không đau.

Phải lập một biểu thời gian thực tế để người bệnh về sau có thể săn sóc và hoạt động độc lập.

Các yếu tố xã hội và quan hệ giữa cá nhân với nhau có thể khiến đau trở thành dai dẳng; do vậy, một số người bệnh đau mạn tính điều trị ngoại trú không có kết qủa. Đưa vào một số cơ sở nội trú gồm nhiều chuyên khoa chữa đau có thể tạo một cơ hội đặng thực hiện một kế hoạch chẩn đoán và điều trị tích cực cho những bệnh nhân như vậy. Ủy ban chuẩn mực các kỹ thuật điều trị đau thuộc Hội Chữa đau Mỹ (American Pain Soiety) đã thiết lập các chuẩn mực cho các đơn vị điều trị nội trú như vậy. Các công trình nghiên cứu về hiệu qủa của các đơn vị điều trị đau chứng minh điều than phiền đau đã giảm, giảm sử dụng thuốc và tăng năng lực hoạt động ở đa số người bệnh đã thực hiện đầy đủ các chương trình này. Tuy vậy, thắng lợi sau này của các chương trình như vậy còn tùy thuộc vào việc cải thiện hoạt động có được duy trì hay không ở người bệnh trong thời gian dài sau khi ra viện. Theo dõi sát và đánh giá lại những người bệnh đau mạn tính đã được điều trị có kết quả, cũng như với tất cả các bệnh nhân điều trị nội khoa nên coi là một điểm ưu tiên.

4. ĐAU TỨC NGỰC VÀ ĐÁNH TRỐNG NGỰC

ĐAU NGỰC

Đau ngực là một trong những điều than phiền thường

gặp nhất mà người bệnh tìm đến thầy thuốc; ích lợi (hay tác hại) do đánh giá và xử lý đúng (hay không đúng) người bệnh có điều than phiền này là điều không thể xem thường. Chẩn đoán không đúng một chứng bệnh có nhiều nguy cơ như cơn đau thắt ngực chẳng hạn chắc chắn sẽ mang lại những hậu quả tai hại về tâm lý và kinh tế và có thể dẫn tới những thủ thuật thăm dò phức tạp không cần thiết như thông tim và chụp Xquang động mạch vành chẳng hạn, và nếu không phát hiện được một rối loạn nghiêm trọng như bệnh thiếu máu cơ tim hoặc khối u trung thất chẳng hạn thì có thể dẫn tới hậu quả làm chậm trễ điều trị cần thiết khẩn cấp gây nguy hiểm. Tính nghiêm trọng của chứng đau thắt ngực ít liên quan tới mức độ nghiêm trọng của nguyên nhân gây ra nó. Do vậy, một vấn đề thường gặp đối với người bệnh than phiền tức ngực hay đau ngực là phân biệt các rối loạn tầm thường với bệnh động mạch vành và các rối loạn nghiêm trọng khác.

Hiện tượng đau thường xuyên xuất phát từ nội tạng trong lồng ngực có thể thường được cắt nghĩa bằng các thuật ngữ quen thuộc về sự phân bố thần kinh (chương 3). Đôi khi ta gặp một người bệnh kêu tức ngực lan tới vị trí mà không thể cắt nghĩa một cách logic được. Trong phần lớn các trường hợp, sẽ phát hiện thấy ở người bệnh đó nhiều rối loạn khả dĩ gây tức ngực. Sự hiện diện của bệnh này có thể có ảnh hưởng đến hiện tượng đau xuyên do một bệnh khác gây ra.

Chẳng hạn, nếu cảm giác tức ngực do thiếu máu cục bộ cơ tim nhất thời, nghĩa là cơn đau thắt ngực, xuyên ra sau lưng hoặc xuyên xuống bụng, thì cũng có thể phát hiện ở người bệnh một mức độ đáng kể viêm đốt sống hoặc một bệnh ở thượng vị như thoát vị hoành, bệnh của túi mật, viêm tụy hoặc loét dạ dày chẳng hạn. Các xung động đau khi đi vào một đoạn tủy sống có thể tràn qua và làm hưng phấn các đoạn dây tủy sống gần đó. Theo cách này đau do thiếu máu cục bộ cơ tim có thể qui chiếu ra thương vị ở một bệnh nhân viêm túi mật mạn tính.

Không thể đánh giá rằng sự hiện diện một bất thường khách quan, như một thoát vị hoành qua khe thực quản hoặc một kết quả điện tâm đồ bất thường, nhất thiết phải có nghĩa là một chứng đau ngực *không điển hình* xuất phát từ trong dạ dày hay tim. Đánh giá đó được khẳng định nếu thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng và kết quả xét nghiệm labô thích hợp hỗ trợ cần thiết chỉ rõ rằng diễn biến cơn đau ngực phù hợp với vị trí nguồn gốc do các triệu chứng khách quan chỉ ra.

Huyền thoại đau cánh tay trái Có một quan niệm lâu đời, được các thầy thuốc cũng như những người không phải thầy thuốc thừa nhận rộng rãi là đau tức ở cánh tay trái, đặc biệt nếu xuất hiện đồng thời với tức ngực có một ý nghĩa độc nhất được xem là bằng chứng gần như chắc chắn báo hiệu bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim. Đây là một điều tưởng tượng không có cả cơ sở lý thuyết lẫn lâm sàng. Các xung đột xuất phát từ các cấu trúc thân thể, như da chẳng hạn, và các cấu trúc nội tạng, như thực quản và tim chẳng hạn, đều quy tụ trên một tập hợp chung các nơron trong sừng sau của tủy sống. Vỏ não có thể lẫn lộn nguồn gốc của chúng. Tương tự, kích thích một trong các dây thần kinh lồng ngực cũng phân bố tới tim, chẳng hạn thoát vị đĩa đệm liên đốt sống cũng có thể được đánh giá lầm là đau xuất phát từ tim.

Xét theo một số quan điểm lý thuyết, thì bất cứ một rối loạn nào dính líu đến các sợi hướng tâm ở sâu của vùng ngực trên phía trái đều phải xem là có khả năng gây đau tức ngực, cánh tay trái, hoặc cả hai. Do vậy, bất cứ chứng bệnh nào khả dĩ gây tức ngực đều có thể xuyên ra cánh tay trái. Sự khu trú như vậy là phổ biến không chỉ ở người mắc bệnh mạch vành mà còn gặp cả ở những người có nhiều kiểu đau ngực khác nữa. Mặc dầu người thiếu máu cục bộ cơ tim thường đau nhiều nhất dưới xương ức, xuyên xuống phía xương trụ của cánh tay (chương 189) và mang bản chất chèn ép và co thắt, song sự khu trú, tính chất xuyên chói và đau tức lại ít có ý nghĩa chẩn đoán hơn là cách diễn biến và mất đi của triệu chứng này.

Phần lớn người bệnh cũng cho rằng đau tim là đau ở vùng ngực bên trái và do vậy, đau dưới vú trái là một trong các triệu chứng chính khiến người bệnh tìm đến thầy thuốc. Về cơ bản nó khác với đau do thiếu máu cục bộ cơ tim, nghĩa là đau thắt ngực. Đau dưới vú trái là đau chói và đau dữ dội nhất thời hoặc đau âm ỉ kéo dài, đôi khi dội lên những cơn đau chói. Cơn đau không phải đau thắt ngực thường khởi đột ngột hoặc khởi từ từ sau khi nằm

nghỉ một thời gian lâu và có thể nhất thời không liên quan đến việc dùng nitroglyxerin. Trái với đau thắt ngực, đau vùng trước tim như vậy thường *không* liên quan đến luyện tập, có thể có sưng bên ngoài vùng trước tim và thường gặp ở những người bệnh căng thẳng tinh thần, dễ mệt mỏi, sợ hãi bất thường hoặc rối loạn tâm thần kinh chức năng. Mặt khác đau thắt ngực thường được mô tả như là *tức* hơn là *đau* thực sự và nét đặc trưng là đau dưới ức thay vì đau ở vùng trước tim, và sẽ còn được bàn thêm ở trang sau.

TỨC NGỰC DO THIẾU MÁU CỤC BỘ CƠ TIM

Những khía cạnh sinh lý của tuần hoàn mạch vành. Đau ngực do thiếu máu cục bộ cơ tim xuất hiện khi cung cấp oxy cho cơ tim bị thiếu hụt so với nhu cầu. Mức tiêu thụ oxy của cơ quan này liên quan mật thiết với gắng sức sinh lý khi co cơ. Điều này tùy thuộc trước hết vào 3 yếu tố: (1) mức căng của cơ tim, (2) tình trạng co bóp của cơ tim và (3) tần số tim. Khi ba yếu tố này vẫn giữ ở mức hằng định, nếu thể tích tống máu tăng sẽ tạo ra một đáp ứng với hiệu suất cao là vì nó sẽ làm tăng công ngoài tim (nghĩa là tăng cung lượng tim và áp suất động mạch) mà không làm tăng đòi hỏi oxy của cơ tim. Do vậy, khi tăng gánh (ngoại trừ tăng rõ rệt sức căng thành trong tâm thất bằng cách tăng thực sự tiền gánh) thì mức tiêu thụ oxy của cơ tim tăng ít hơn so với tăng công của tim do tăng áp suất hoặc tần số tim. Những hiệu quả rõ rệt của những thay đổi trong các biến số huyết động này không phụ thuộc đơn thuần vào nhu cầu oxy mà đúng ra phụ thuộc vào thế cân bằng giữa cung và cầu oxy. Tim luôn hoạt động nên máu động mạch vành bình thường ra bị khử bão hòa nhiều hơn là máu dẫn lưu những vùng khác của cơ thể. Do vậy, tim ở trạng thái cơ bản đã lấy oxy nhiều hơn từ mỗi đơn vị thể tích máu, và đây là một trong những cách thích nghi thường được cơ xương sử dụng khi luyện tập. Do đó, tim trước hết phải dựa vào việc tăng lưu lượng động mạch vành để lấy thêm oxy.

Lưu lượng máu chảy qua các động mạch vành tỷ lệ thuận với mức chênh áp lực giữa động mạch chủ với cơ tâm thất trong thì tâm thu và khoang tâm thất trong thì tâm trương, song nó còn tỷ lệ theo lũy thừa bậc bốn với bán kính các động mạch vành. Do vậy, một thay đổi tương đối nhỏ đường kính động mạch vành dưới ngưỡng nguy biến của khẩu kính mạch vành cũng có thể tạo ra một đổi thay to lớn lưu lượng mạch vành, nếu các yếu tố khác vẫn là hằng định. Máu trong động mạch vành lưu chuyển trước hết trong kỳ tâm thu nếu nó không bị sức ép cơ tim kỳ tâm thu của các động mạch vành chống lại. Lưu lượng máu trong động mạch vành được điều hòa trước hết do các nhu cầu oxy của cơ tim, có lẽ thông qua sự phóng thích các chất chuyển hóa gây giãn mạch, như adenosin chẳng hạn và thông qua những biến thiên trong Po_2 cơ tim. Sự kiểm soát khẩu kính giường động mạch vành thông qua các dây thần kinh tự chủ và nhờ các yếu tố thủy tĩnh tạo ra các cơ chế bổ sung quan trọng của sự điều hòa lực lượng máu trong động mạch vành.

Khi các động mạch vành thượng tâm mạc bị hẹp lại tới mức nguy biến (hẹp trên bảy mươi phần trăm khẩu kính) thì các tiểu động mạch vành bên trong cơ tim giãn ra nhằm nỗ lực duy trì lưu lượng máu toàn phần trong động mạch vành ở mức ngăn ngừa thiếu máu cơ tim lúc nghỉ. Do vậy, hiện tượng giãn mà bình thường ra xuất hiện lúc tập luyện về sau không thể xảy ra được nữa. Do vậy, bất cứ tình huống nào có tăng tần số tim, huyết áp động mạch, co bóp cơ tim xảy ra khi đang bị tắc nghẽn động mạch vành thì đều có chiều hướng thúc đẩy các cơn đau thắt ngực xuất hiện do tăng nhu cầu oxy của cơ tim mà sự cung ứng thì cố định. Chậm nhịp tim, nếu không nghiêm trọng, thường có những hậu quả đối lập, và điều này có vẻ cắt nghĩa cho hiện tượng đau thắt ngực ít xảy ra ở những người bệnh bị bloc nhĩ - thất hoàn toàn, ngay cả khi biến cố này đi kèm với bệnh mạch vành.

Những nguyên nhân thiếu máu cục bộ cơ tim Nguyên nhân cơ bản thường gặp nhất là nguyên nhân thực thể làm hẹp các động mạch vành do bệnh vữa xơ động mạch vành. Ở nhiều người, có lẽ là đa số, bị đau thắt ngực mạn tính, thấy có một thành tố *biến động* làm tăng sức cản mạch vành diễn ra sau tình trạng co thắt các mạch lớn ở thượng tâm mạc, thường ở gần một mảng xơ vữa hoặc do co khít các tiểu động mạch vành nhỏ hơn. Ít thấy hơn, là hiện tượng hẹp các lỗ động mạch vành do viêm động mạch chủ do giang mai. Không có bằng chứng chứng minh rằng sự co khít toàn bộ đông mạch

hoặc hoạt động co bóp của tim gia tăng (tăng tần số tim hoặc tăng huyết áp, hoặc tăng tính co bóp do phóng thích các catecholamin hoặc hoạt tính giải phóng adrenamin) là do cảm xúc lại có thể thúc đẩy cơn đau thắt ngực trừ khi đã có trước tình trạng hẹp các động mạch vành.

Ngoài các bệnh làm hẹp khẩu kính các động mạch vành ra, chỉ thấy các nguyên nhân thường gặp khác gây thiếu máu cục bộ cơ tim là những chứng bệnh như hẹp động mạch chủ và (hoặc) trào ngược động mạch chủ (chương 187) làm mất thế cân bằng rõ rệt giữa áp lực tưới máu với các nhu cầu oxy của tim. Trong các điều kiện như vậy, sự gia tăng áp lực tâm thu của thất trái không được cân bằng lại, như trong các trạng thái tăng huyết áp, do sự gia tăng tương ứng áp lực tưới máu của động mạch chủ.

Tần số tim gia tăng đặc biệt có hại cho các bệnh nhân vữa xơ động mạch vành và làm hẹp động mạch chủ là vì, một mặt nó làm tăng nhu cầu oxy của cơ tim, mặt khác nó rút ngắn thì tâm trương hơn là tâm thu và do vậy làm giảm thời gian tưới máu toàn phần trong một phút.

Những người bệnh bị *tăng huyết áp thất phải* rõ rệt có thể có cơn đau do tập luyện y hệt cơn đau thắt ngực phổ biến. Chắc chúng đau thắt ngực này là do tình trạng thiếu máu cục bộ tương đối của thất phải vì tăng nhu cầu oxy và tăng sức cản bên trong thành tâm thất đồng thời giảm mức chênh áp suất tâm thu mà bình thường ra mức chênh lệch này lớn đã làm nhiệm vụ tưới máu cho buồng tim phải. Đau thắt ngực là triệu chứng phổ biến ở người bệnh *viêm động mạch do giang mai*, ở những người bệnh này khó đánh giá được vai trò tương đối của trào ngược động mạch chủ và hẹp lỗ động mạch vành. Ý nghĩa quan trọng của nhịp tim nhanh, giảm áp lực động mạch, nhiễm độc tuyến giáp hoặc giảm thành phần oxy trong động mạch (như trong bệnh thiếu máu hay giảm oxy động mạch) đối với việc phát sinh thiếu oxy cơ tim sẽ rõ ràng nếu dựa vào những điều bàn luận ở trên . Tuy vậy, chúng là những yếu tố thúc đẩy và làm nặng thêm chút ít khi là nguyên nhân cơ bản gây cơn đau thắt ngực; như đã ghi nhận ở trên, trong phần lớn các trường hợp, bệnh cơ bản là hẹp động mạch vành.

Những hậu quả của thiếu máu cục bộ cơ tim

Một biểu hiện phổ biến của thiếu máu cục bộ cơ tim là *đau thắt ngực*, được xem xét chi tiết trong chương 189. Thường nó được mô tả như một sức ép nặng nề, một cảm giác thắt nghẹt hay co khít trong lồng ngực, "một cảm giác nóng rát" hoặc "cảm giác nặng nề", hoặc khó thở, và đặc biệt xuất hiện lúc đi bộ, nhất là sau khi ăn, vào những ngày lạnh trời, khi đi ngược gió hoặc leo dốc. Trong thể điển hình, nó xuất hiện dần trong lúc tập luyện, sau những bữa ăn thịnh soạn, người bệnh cáu kỉnh, hưng phấn, hẫng hụt và có những trạng thái xúc cảm khác; ho hoặc cử động hô hấp hay các động tác khác không thúc đẩy cơn đau thắt ngực. Nếu cơn đau thắt ngực xuất hiện lúc đi dạo thì nó bắt buộc người bệnh phải dừng lại và giảm tốc độ đi; nét đặc trưng là cơn đau giảm khi nghỉ ngơi và dùng nitroglyxerin. Cơ chế đích thực của kích thích gây đau thắt ngực vẫn còn chưa được biết, song có lẽ nó liên quan đến một sự tích lũy các chất chuyển hóa bên trong cơ tim. Cơn đau thắt ngực diễn ra điển hình nhất trong vùng dưới xương ức, xuyên từ giữa ngực ra phía trước; nó có thể xuyên hoặc ít khi diễn ra đơn độc tới vùng giữa hai bả vai, trong các cánh tay, vai, răng và bụng. Nó ít khi lan tới dưới rốn hoặc sau gáy hay vùng chẩm. Cơn càng nặng thì đau càng xuyên nhiều hơn tới cánh tay trái, nhất là phía ngoài cánh tay. Nhồi máu cơ tim thường đi kèm một cơn đau tương tự như cơn đau thắt ngực về tính chất và cách phân bố song kéo dài hơn (thường tới 30 phút) và đủ mạnh để đánh giá là *đau* thực sự. Trái với đau thắt ngực, đau trong nhồi máu cơ tim không đỡ khi nghỉ ngơi hay dùng thuốc giãn mạch vành và có thể phải cần tới thuốc ngủ liều cao. Cơn đau này có thể kèm toát mồ hôi, buồn nôn và hạ huyết áp (chương 190).

Hậu qủa thứ hai của thiếu máu cục bộ cơ tim là những *thay đổi điện tâm đồ* (chương 178, 189 và 190). Nhiều người bệnh đau thắt ngực có điện tâm đồ bình thường ghi ngoài cơn và cả trong giai đoạn đang đau. Tuy vậy các đoạn ST chệch xuống, do thiếu máu cục bộ cơ tim, hay thay đổi điện tâm đồ điển hình trong cơn đau thắt ngực sau khi luyện tập; hơn nữa bằng chứng điện tâm đồ thiếu máu cơ tim có thể xuất hiện lúc nghỉ có kèm hoặc không kèm đau ngực. Dấu hiệu đoạn ST dẹt hoặc chệch xuống 0,1 mv hoặc chệch nhiều hơn xuất hiện trong

cơn, rồi trở lại bình thường sau khi hết đau, rất có giá trị gợi ý đau ở đây là do cơn đau thắt ngực. Giá trị giới hạn và những thay đổi điện tâm đồ xuất hiện sau khi tập luyện trong chẩn đoán cơn đau thắt ngực được bàn tới trong chương 189.

Một hậu qủa thứ ba của thiếu máu cục bộ cơ tim là giảm *sức co bóp cơ tim*. Các áp lực mạch máu cuối tâm trương của thất trái và của phổi có thể tăng lên trong các cơn đau thắt ngực, nhất là nếu đau kéo dài và người ta cho là do giảm sức co bóp và giảm sức giãn ra của các vùng thiếu máu. Thường thấy một tiếng tim thứ tư trong cơn đau thắt ngực, những tiếng đập nghịch thường có thể thấy hiển nhiên nếu sờ vào vùng trước tim và có thể ghi lại được bằng kỹ thuật ghi tâm đồ ở mỏm. Chụp siêu âm hai chiều hoặc chụp thất trái tiến hành lúc thiếu máu cục bộ cơ tim thường phát hiện được rối loạn chức năng thất trái, nghĩa là giảm động hoặc bất động trong vùng (các) mạch máu tắc nghẽn.

Một hậu quả đặc thù khác của thiếu máu cục bộ cơ tim là dễ có nguy cơ đột tử (chương 30). Biến cố này có thể không bao giờ xảy ra mặc dầu đã có hàng ngàn cơn đau thắt ngực. Tuy vậy, nó có thể xảy ra khi mới bị bệnh và thậm chí cả trong cơn đau đầu tiên. Cơ chế thông thường có thể là rung thất do thiếu máu cục bộ, song hãn hữu đột tử có thể xảy ra do ngừng tâm thất ở những người bệnh vốn đã bị loạn dẫn truyền nhĩ - thất.

ĐAU DO KÍCH THÍCH THANH MẠC HOẶC KHỚP

Viêm màng ngoài tim Bề mặt lá tạng của màng ngoài tim thông thường nhạy cảm với đau, bề mặt lá thành cũng vậy, ngoại trừ phần dưới có một số tương đối ít sợi thần kinh đau do các dây thần kinh hoành phân bố. Người ta cho rằng đau trong viêm màng ngoài tim là do viêm lá thành của màng phổi kế đó. Những quan sát này cắt nghĩa vì sao viêm màng ngoài tim không do nhiễm trùng (nghĩa là viêm màng ngoài tim trong tăng urê-máu và trong nhồi máu cơ tim) và hội chứng ép tim vốn chỉ viêm tương đối nhẹ thì thường không có triệu chứng đau hoặc chỉ đau nhẹ, còn viêm màng ngoài tim nhiễm trùng, hầu như bao giờ cũng đau nhiều hơn và đau tới màng phổi gần đó, và thường đau giống như đau màng phổi, nghĩa là đau tăng lên khi thở, khi ho. Vì phần trung tâm của cơ hoành tiếp nhận các cảm giác từ dây thần kinh hoành (xuất phát từ các đoạn tủy sống từ đốt sống cổ thứ ba tới thứ năm), nên đau bắt nguồn từ phần dưới lá thành của màng ngoài tim và gần trung tâm của cơ hoành mang tính đặc thù là cảm thấy đau ở chóp vai, nơi kề đường thang và cổ. Đau nghiêng nhiều hơn về một bên màng phổi cơ hoành, do các nhánh dây thần kinh liên sườn từ thứ sáu đến thứ chín phân bố thì cho cảm giác không những chỉ ở phần trước lồng ngực mà còn ở cả phần thượng vị hoặc tương ứng với vùng lưng, đôi khi nguỵ trang cơn đau do viêm túi mật hay viêm tụy cấp diễn.

Viêm màng ngoài tim gây ra hai kiểu đau riêng biệt (chương 194). Thông thường nhất là đau kiểu màng phổi, có liên quan đến các cử động hô hấp và đau nặng lên khi ho và (hoặc) khi hít vào sâu. Đôi khi nuốt cũng đau là vì thực quản nằm ngay bên ngoài phần sau của tim và thường bị ảnh hưởng mỗi khi thay đổi tư thế thân mình, khiến đau nhói hơn và thiên sang trái hơn nếu nằm ngửa và đau giảm đi nếu người bệnh ngồi thẳng và nghiêng ra trước. Triệu chứng đau này thường được qui về vùng cổ và kéo dài hơn cơn đau thắt ngực. Kiểu đau này là do phối hợp với viêm màng phổi trong bệnh viêm màng tim - màng phổi nhiễm trùng.

Hình thái thứ hai của đau màng ngoài tim là đau thực sự như bị đè ép ở vùng dưới xương ức tựa cơn đau trong nhồi máu cấp diễn cơ tim. Cơ chế của cơn đau dưới mũi ức này chưa được biết chắc chắn song nó có thể bắt nguồn từ tình trạng viêm của mặt trong lá thành màng ngoài tim tương đối nhạy cảm hoặc từ các sợi thần kinh tim hướng tâm nằm trong các lớp áo quanh các động mạch vành nông bị kích thích. Đôi khi cả hai kiểu đau có thể cùng tồn tại.

Các hội chứng đau xảy ra sau chấn thương hay giải phẫu tim (nghĩa là hội chứng sau mổ tim) hoặc nhồi máu cơ tim sẽ được bàn tới trong các chương sau (chương 190 và 194). Hội chứng đau như vậy thường, nhưng không phải luôn luôn, xuất phát từ màng ngoài tim.

Đau màng phổi. Rất thường gặp, nó thường là hậu qủa của tình trạng căng ra lá thành màng phổi bị viêm và có thể đồng nhất về tính cách với viêm

màng ngoài tim. Nó xảy ra trong viêm màng phổi fibrin, cũng như khi các qúa trình viêm phổi lan tới ngoại vi của phổi tràn khí màng phổi và các u trong khoang màng phổi cũng có thể kích thích lá thành màng phổi và gây đau màng phổi; trường hợp này đau nhói, như dao đâm, đau ở nông và nặng lên mỗi khi thở hay ho, điều này phân biệt với đau ở sâu, đều đều, tương đối không thay đổi trong thiếu máu cục bộ cơ tim.

Đau bắt nguồn từ *tắc mạch phổi* có thể giống cơn đau nhồi máu cơ tim và trong trường hợp tắc mạch rộng lớn, đau khu trú dưới mũi ức. Ở những người bệnh tắc mạch ít hơn, đau khu ở một bên nhiều hơn và giống triệu chứng đau trong viêm màng phổi và có thể đồng thời ho ra máu (chương 211).

Tắc mạch phổi rộng và các nguyên nhân khác gây tăng áp lực phổi cấp diễn có thể sinh ra cơn đau dữ dội, dai dẳng dưới mũi ức, đại để là do căng động mạch phổi. Trong *khí thũng trung thất* (chương 214), đau có thể dữ dội, chói và lan từ vùng mũi ức tới các bả vai, thường có thể nghe rõ tiếng lạo xạo. Đau trong *viêm trung thất* và *khối u trung thất* thường giống đau trong viêm màng phổi song đau nhiều nhất ở vùng mũi ức, và có kèm cảm giác co khít hoặc chèn ép khiến dễ lầm với nhồi máu cơ tim. Đau do *phẫu tích động mạch chủ* hoặc phình to động mạch chủ là hậu qủa của sự kích thích lớp vỏ ngoài; đau thường cực kỳ dữ dội, khu trú ở trung tâm lồng ngực, kéo dài nhiều giờ, và cần dùng thuốc giảm đau mạnh mới giảm. Nó thường lan ra lưng và không thay đổi theo tư thế hay thở (chương 197).

Các *khớp sụn sườn và sụn ức* là những vị trí thường bị nhất của cơn đau trước lồng ngực. Các dấu hiệu khách quan dưới dạng sưng (hội chứng Tietze); đỏ và nóng thì hiếm thấy, song người bệnh thì nhạy cảm đau khu trú một cách rõ rệt. Đau có thể mạnh như đâm xuyên chỉ trong vài giây hoặc đau âm ỉ nhiều giờ hoặc nhiều ngày. Thường người bệnh có cảm giác căng thẳng do co thắt cơ (xem phần dưới). Nếu chỉ khó chịu vài ngày thôi thì thường có thể là do chấn thương nhẹ hoặc do một gắng sức chưa quen nào đó. *Ấn vào các khớp sụn-sườn hay khớp sụn ức là một động tác chủ chốt trong việc thăm khám mỗi khi người bệnh kêu đau ngực*, khi ấn sẽ làm đau tăng lên ở các mô đó. Phần lớn các người bệnh đau khớp sụn-sườn, nhất là khi có dấu hiệu thay đổi sóng T chút ít và vô hại trên điện tâm đồ thường bị qui lầm là có bệnh động mạch vành, đôi khi đem lại những hậu quả cực kỳ có hại. Chứng đau mũi ức cũng có thể tạo ra bằng cách ấn vào mũi ức.

Đau do *viêm túi dưới mỏm qụa* và *viêm khớp vai* hay *viêm gai đốt sống*, có thể bị thúc đẩy do luyện tập tại chỗ nhưng không phải do cố gắng toàn thân. Đau như vậy cũng có thể do một động tác thụ động dính líu đến vùng bị bệnh cũng như do họ gây ra. Các hình thái đau ngực khác gồm "cơn đau bất chợt vùng dưới tim" có thể đi kèm với tư thế xấu và chỉ kéo dài vài giây. Đau gân cơ của cơ ngực hoặc gân cơ nhị đầu có thể lầm với cơn đau thắt ngực nhưng có thể tạo lại được bằng cách vặn các cơ ngực hoặc đầu các cơ nhị đầu.

ĐAU DO VỠ MÔ

Vỡ hoặc rách một cấu trúc có thể gây ra đau bắt đầu đột ngột và dữ dội ngay lập tức. Khi có tiền sử như vậy phải nghĩ xem có phải bị phẫu tích động mạch chủ, tràn khí màng phổi, khí thũng trung thất, hội chứng đĩa sống cổ, hoặc vỡ thực quản không. Tuy vậy người bệnh có thể rất mệt không nhớ lại được chính xác các tình huống đã xảy ra hoặc là đau không mang tính chất điển hình và nặng dần. Tương tự, có những cơn đau khác lành tính hơn, chẳng hạn như một sụn xườn bị trượt hoặc co rút cơ liên sườn, cũng có thể gây ra cơn đau đột ngột.

CÁC KHÍA CẠNH LÂM SÀNG CỦA CÁC NGUYÊN NHÂN ĐAU NGỰC THƯỜNG GẶP HƠN

Những nguyên nhân nặng nề hơn gây đau ngực chẳng hạn như thiếu máu cục bộ cơ tim, phẫu tích động mạch chủ, viêm màng ngoài tim và các chứng bệnh màng phổi, thực quản, dạ dày, tá tràng và tụy được xem xét trong các chương bàn về các vấn đề này.

Đau thành ngực hoặc chi trên Cơn đau này có thể xuất hiện như là hậu qủa của tình trạng căng cơ hoặc dây chằng trong lúc tập luyện quá sức và được cảm thấy như là đau tại các khớp sụn-xuờn hoặc sụn-úc hoặc trong các cơ thành ngực. Các nguyên nhân khác là *viêm xương khớp* của gai sống lưng hoặc đốt sống ngực và *vỡ đĩa đệm cổ*. Đau ở

chi trên trái và vùng trước tim có thể do đè ép các phần của đám rối cánh tay bởi một xương sườn cổ hoặc do co ngắn, cơ thang trước vì cố định các xương sườn và xương ức ở vị trí cao. Sau cùng, đau ở chi trên (hội chứng bả vai-bàn tay) thông qua một cơ chế mà ta chưa biết có thể xuất hiện ở những người bệnh sau nhồi máu cơ tim.

Đau xuất phát từ trong thành ngực hoặc vòng ngực hoặc tay thì thường nhận biết được nếu khám thấy nhạy cảm đau khu trú tại vùng tổn thương và có liên quan rõ giữa đau và vận động. Thở sâu, quay hoặc vặn lồng ngực và các cử động của vòng ngực và cánh tay có thể làm rõ và làm lại triệu chứng đau như người bệnh than phiền. Đau có thể rất ngắn chỉ vài giây hoặc kéo dài hàng giờ. Do vậy, thời gian cơn đau chắc là dài hơn hoặc ngắn hơn cơn đau thắt ngực không được điều trị thường chỉ kéo dài vài phút.

Các cơn đau liên quan đến xương này thường là đau nhói hoặc như dao đâm. Ngoài ra, người bệnh thường có một cảm giác thắt lồng ngực có thể do co thắt đồng thời các cơ liên sườn hay cơ ngực. Nó có thể gây ra một hội chứng "cứng đỏ buổi sáng" gặp trong nhiều bệnh nhân đau xương. Triệu chứng đau này không chỉ ảnh hưởng bởi nitroglyxerin mà còn thường mất đi sau khi phóng bế procain vào vùng đau. Nếu đau thành ngực mới xảy ra gần đây và xuất hiện sau chấn thương, căng thẳng hoặc một hoạt động bất thường nào đó liên quan đến các cơ ngực thì nó không đặt ra vấn đề gì về chẩn đoán cả. Tuy vậy, vì lý do hai bệnh đều thường gặp cả nên đau xương dai dẳng lại thường thấy ở những người cũng có cơn đau thắt ngực. Sự song song tồn tại hai kiểu đau ngực này trên cùng một người bệnh thường dễ gây lầm lẫn là vì trong ý thức của người bệnh thì cái "kim" gây đau thắt ngực có thể che dấu trong "*đám cỏ khô*" của đau xương. Do vậy, bất cứ người trung niên hay cao tuổi nào kêu bị đau dai dẳng ở thành ngực trước đều đáng được thăm khám kỹ lưỡng xem có bị bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim hay không.

Việc có triệu chứng đau xương không hại làm giảm tính chất thực chất của bệnh sử gây nhầm lẫn và là nguyên nhân sai lầm phổ biến nhất cả về mặt tích cực lẫn tiêu cực, trong chẩn đoán cơn đau thắt ngực. Có thể phải thăm dò trực tiếp xem luyện tập không thôi hay hoặc gắng sức sau bữa ăn có khả năng gây ra đau hay không. Có thể phải tiến hành tet nhiều lần, so sánh các tác dụng tương đối giữa thuốc an thần dùng trước với nitroglyxein đối vưới lượng gắng sức cần để gây đau. Nếu việc khai thác bệnh sử không đem lại kết quả, thì điện tâm đồ ghi trong lúc tập luyện, hoặc đối với những người bệnh mà kết qủa tet mơ hồ hoặc không có giá trị chẩn đoán, tet stress tập luyện kết hợp chụp nhấp nháy chất phóng xạ thallium (chương 179) có thể sẽ cung cấp thông tin hữu ích về sự tồn tại của thiếu máu cục bộ cơ tim. Trong một số ít trường hợp, có thể cần phải tiến hành chụp động mạch vành.

Đau thực quản Đây thường là chứng đau sâu trong lồng ngực; nó là hậu quả của sự kích thích hóa học (acid) của niêm mạc thực quản do luồng acid trào ngược hoặc do co thắt cơ thực quản đặc trưng xảy ra sau khi nuốt. Hiện tượng đau đột ngột sau một hoặc hai lần nuốt thức ăn hay nước gợi ý tới đau thực quản. Nếu có triệu chứng kèm theo như khó nuốt, trào ngược thức ăn không tiêu và sút cân thì nên chú ý trực tiếp tới thực quản (xem chương 32 và 234). Nên tiến hành tet Bernstein, thử gây đau bằng truyền nhỏ giọt vào thực quản dung dịch acid HCL 0,1 M để tạo ra luồng trào ngược acid dạ dày vào thực quản như nguyên nhân gây đau. Dùng áp kế thực quản và đo áp suất cơ vòng phần dưới thực quản, đôi khi kích thích bằng ergonovin (acid D-lysergic 1-hydroxy-methylethlamid - ND), cũng có tác dụng nhận biết hiện tượng co thắt thực quản như là nguồn gốc đau.

Các rối loạn cảm xúc Đây cũng là những nguyên nhân thường gặp gây đau thắt ngực. Thường người ta có cảm giác "đau thắt", đôi khi gọi là "đau liên tục", và hãn hữu được xem là đau rất nặng. Vì chứng đau này hầu như bao giờ cũng mang tính chất cơn đau bổ sung cho cơn đau thắt và thường ít khu trú nhất, một phần, dưới mũi ức, nên người ta không ngạc nhiên thấy kiểu đau này thường bị chẩn đoán lầm với thiếu máu cục bộ cơ tim. Thông thường cơn đau này lâu nửa giờ hoặc hơn và có thể dai dẳng trong một ngày hoặc ít hơn với cường độ giao động chậm. Thường có kèm theo mệt mỏi hoặc căng thẳng xúc cảm mặc dầu người bệnh không nhận ra trừ phi được lưu ý tới. Đau có thể xuất hiện qua tình trạng tăngtrương lực cơ không chủ định và kéo dài, có lẽ do có kèm tăng thông khí (bằng cách gây ra co cứng

các cơ thành ngực tương tự như đau do tetani các đầu chi)- Khi tăng thông khí và (hoặc) tác dụng tăng tiết adrenlin đi kèm do lo âu cũng gây ra những thay đổi sóng T và đoạn ST nhưng vô hại thì càng dễ lầm với bệnh động mạch vành. Tuy vậy thời gian đau kéo dài, không có bất cứ liên hệ nào với gắng sức nhưng lại kết hợp với mệt mỏi hay căng thẳng và thường xuất hiện theo chu kỳ vào những ngày kế tiếp nhau mà không có bất cứ một hạn chế nào về khả năng tập luyện, đó thường là những yếu tố khiến phân biệt dễ dàng với đau do thiếu máu cục bộ cơ tim.

Các nguyên nhân khác gây đau ngực Có *nhiều rối loạn ở bụng* đôi khi giống đau thắt ngực và thường bị nghi ngờ như vậy trong bệnh sử, giống như trong triệu chứng đau thực quản, thường có chỉ dẫn một liên quan nào đó với động tác nuốt, ăn, ợ...Đau do loét dạ dày hoặc hành tá tràng (chương 235) ở vùng thượng vị hoặc dưới ức, bắt đầu chừng 1 tới 1 giờ rưỡi sau bữa ăn, và thường khỏi nhanh nhờ thuốc kháng acid hay bằng sữa. Chụp rơngen dạ dày ruột có tầm quan trọng mấu chốt và thăm khám bằng chụp rơnghen cũng thường giúp phân biệt với bệnh đường mật, dạ dày, ruột, động mạch chủ, bệnh phổi và bệnh xương. Việc chứng minh có một chứng bệnh đau bụng cùng tồn tại như một thoát vị qua khe thực quản chẳng hạn cũng không phải là bằng chứng nói rằng đau ngực mà người bệnh phàn nàn là do bệnh này. Các bệnh như vậy thường là không có triệu chứng và chẳng bao giờ gặp ở người sẵn có chứng đau thắt ngực.

Đau dưới xương ức còn thường xảy ra trong trường hợp đang bị *viêm khí phế quản*; nó được mô tả như một cảm giác rát bỏng nhất là khi ho. Có nhiều *bệnh liên quan đến vú*, gồm viêm vú, các u vú lành hay ác tính, cũng như chứng đau vú là những nguyên nhân thường gặp gây đau ngực. Dấu hiệu sưng và căng bên ngoài khu trú ở vú có ý nghĩa chẩn đoán. Một số nguyên nhân khác gây đau ngực hay khó chịu gồm viêm gai đốt sống, bệnh herpes, các hội chứng cơ thang trước, chèn ép rễ thần kinh cổ, bệnh ác tính của xương sườn, tuy ít phổ biến, song thường dễ nhận biết nếu quan sát kỹ lưỡng.

TIẾP CẬN VỚI NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG ĐAU NGỰC

Phần lớn những người có triệu chứng này thường rơi vào một trong hai nhóm chung. Nhóm thứ nhất gồm những người có triệu chứng đau kéo dài và thường là nặng mà không có một yếu tố khởi phát rõ rệt nào cả. Những người này thường sẽ bị đau nặng. Vấn đề là phải phân biệt từng bệnh nặng như nhồi máu cơ tim, phẫu tích mạch chủ, tắc mạch phổi và phân biệt với các nguyên nhân ít nghiêm trọng hơn. Trong một số trường hợp như vậy, khai thác bệnh sử và thăm khám thực thể kỹ lưỡng sẽ tìm ra những đầu mối có ý nghĩa và sau đó có thể cần tiến hành một số tet labô thích hợp (điện tâm đồ, định lượng enzyn, huyết thanh, các loại kỹ thuật hiện hình để chẩn đoán) thường sẽ cho lời giải đúng đắn.

Nhóm người bệnh thứ hai gồm những người có những đợt đau ngắn và bề ngoài rất khỏe mạnh. Ở đây, điện tâm đồ ghi lúc nghỉ sẽ cung cấp rất ít thông tin có ý nghĩa quyết định, nhưng ghi trong hoặc ngay sau khi tập luyện hoặc khi đau sẽ thường cho thấy có những thay đổi đặc thù (chương 189). Chụp nhấp nháy dùng chất phóng xạ lúc nghỉ và trong lúc tập luyện (chương 179) thường giúp chẩn đoán. Tuy vậy, trong nhiều trường hợp, phải nghiên cứu nó như một hiện tượng chủ thể, nghĩa là chính triệu chứng đau dẫn tới chẩn đoán. Trong số nhiều phương pháp thăm dò hiện có, chỉ có ba phương pháp là có ý nghĩa quan trọng.

Khai thác *bệnh sử kỹ lưỡng* và chi tiết tập tính của đau là phương pháp quan trọng nhất. Vị trí, hướng lan tỏa, tính chất, cường độ và thời gian kéo dài các cơn đau là quan trọng. Điều quan trọng hơn nữa là các yếu tố làm nặng thêm hay nhẹ bớt đi. Nếu có bệnh sử đau nặng lên rõ rệt lúc thở, ho hoặc trong các cử động hô hấp khác thì thường liên quan đến màng phổi và màng ngoài tim hoặc trung thất, mặc dầu đau thành ngực chắc chịu ảnh hưởng của cử động hô hấp. Tương tự, nếu đau luôn luôn xuất hiện lúc đi nhanh và biến mất trong vài phút khi đứng lại thì nên nghĩ tới cơn đau thắt ngực, mặc dầu cách diễn biến tương tự đôi khi gặp ở những người có bệnh xương.

Nếu bệnh sử không thể kết luận được thì việc *nghiên cứu người bệnh trong cơn đau tự phát* lại thường cung cấp thông tin quyết định. Chẳng hạn, điện tâm đồ, có thể là bình thường cả lúc nghỉ lẫn

trong hay sau khi tập luyện mà không có triệu chứng đau, song đôi khi lại có thể cho thấy những thay đổi rõ rệt nếu ghi trong một cơn đau thắt ngực tương tự, chụp rơnghen thực quản hay dạ dày có thể sẽ không cho thấy có bằng chứng nào về có thắt tâm vị hay thoát vị qua khe thực quản trừ phi chụp lúc đang đau.

Phương pháp thứ ba là *thử tạo ra cơn đau và làm giảm cơn đau theo ý muốn*. Biện pháp này chỉ cần thiết khi có nghi ngờ sau khi khai thác bệnh sử hoặc cần cho mục đích trị liệu tâm lý. Do vậy, việc chứng minh rằng đau khu trú có thể tạo ra bằng cách ấn vào thành ngực, lại bị biến mất hoàn toàn bằng phong bế procain tại chỗ thường có tầm quan trọng để đi đến kết luận có sức thuyết phục người bệnh rằng không phải đau tim. Nếu đau được gây ra do tiêm ergonovin vào tĩnh mạch và lại kèm theo những thay đổi điện tâm đồ như đoạn ST chênh lên và chụp X quang động mạch thấy co thắt động mạch vành thì có thể chẩn đoán là cơn đau thắt ngực Prinzmetal.

Trường hợp thường gặp là nếu bệnh sử không điển hình, thì nên điều trị thử bằng nitroglyxerin - giảm triệu chứng đau sau khi ngậm thuốc này dưới lưỡi không nhất thiết là bằng chứng có mối quan hệ nhân quả. Cần đảm bảo chắc chắn rằng nếu dùng thuốc thì đau sẽ mất đi nhanh hơn (nội trong 5 phút) và hoàn toàn hơn là không dùng thuốc. Một ấn tượng không có hiệu quả giả của nitroglyxerin có thể là kết quả của việc dùng thuốc đã hỏng vì để thuốc ra ánh sáng. Trong trường hợp nghi ngờ, có thể cần lập lại tet tập luyện có hoặc không dùng thuốc nitroglyxerin trước đó. Việc chứng minh rằng thời gian cần cho một cuộc luyện tập nào đó để gây đau nhất quán và kéo dài hơn nhiều khi tập luyện trong vài phút sau khi ngậm một viên nitroglyxerin dưới lưỡi so với khi dùng thuốc Placebo trong một số trường hợp, có thể là một bằng chứng lâm sàng chắc chắn bị cơn đau thắt ngực. Một đáp ứng hoàn toàn âm tính đối với một tet như vậy được lặp lại là một bằng chứng phủ định chắc chắn cơn đau thắt ngực.

Cơn đau thắt ngực ít khi khởi khi nằm nghỉ sau vài giây, cũng không đột nhiên xuất hiện khi nghiêng người phía trước.

Với những người bệnh mà vấn đề được đặt ra là bệnh mạch vành vẫn chưa được chẩn đoán dứt khoát mặc dầu đã tiến hành các tet lâm sàng và labô nói trên, gồm ghi điện tim lúc luyện tập (chương 178) và chụp nhấp nháy bằng chất phóng xạ (chương 179), thì có thể cần tiến hành thông tim và chụp Xquang động mạch vành. Nên tiến hành một thử nghiệm stress lúc thông tim để làm tăng tần số tim một cách thận trọng bằng kích thích điện; sự xuất hiện các đoạn ST võng xuống trên điện tâm đồ và sự tái lập đau là các bằng chứng hỗ trợ cho chẩn đoán thiếu máu cục bộ cơ tim. Chụp Xquang động mạch vành sẽ cho thấy (trong khoảng 70 phần trăm) có sự giảm thiểu nguy biến đường kính lòng động mạch, ít ra là ở một bên động mạch lớn ở những người bệnh tắc động mạch vành (chương 180-189).

ĐÁNH TRỐNG NGỰC

Đánh trống ngực là một triệu chứng khó chịu thường gặp có thể được định nghĩa là một sự nhận ra nhịp đập của tim, chủ yếu là nhận ra sự thay đổi nhịp tim hoặc tần số tim hoặc tăng sức co bóp của tim. Đánh trống ngực không phải là một triệu chứng đặc hiệu của bất cứ một nhóm bệnh riêng biệt nào; thực ra, nó thường có ý nghĩa không phải một chứng bệnh thực thể tiên phát mà là một rối loạn tâm lý. Ngay cả khi nó xuất hiện như một triệu chứng ít nhiều nổi bật thì việc chẩn đoán bệnh cơ bản phần lớn vẫn phải dựa vào các triệu chứng và các dữ kiện khác đi kèm. Tuy vậy, đánh trống ngực thường mang một ý nghĩa quan trọng đáng kể trong trí não của người bệnh vì họ sợ đó là dấu hiệu của bệnh tim, họ càng lo sợ hơn nếu người ta nói cho họ biết đó *có thể* là bệnh tim, đối với họ, đánh trống ngực như là một điềm báo tai họa sắp xảy ra.

Vì hậu quả lo âu có thể đi kèm với sự gia tăng hoạt tính của hệ thần kinh tự chủ, gây tăng nhịp đập và sức co bóp của tim, nên sự nhận ra của người bệnh về những thay đổi này lại có thể dẫn tới một cái vòng luẩn quẩn mà về sau có thể dẫn đến thiểu năng.

Đánh trống ngực có thể được người bệnh mô tả dưới đủ loại thuật ngữ như "ngã xuống", "đập mạnh", "rớt xuống" và hiển nhiên là trong phần lớn các trường hợp, lời than phiền này ám chỉ một cảm giác nhịp tim bị hỗn loạn. Tính nhạy cảm với những thay đổi trong hoạt tính của tim khác nhau rất nhiều tùy

từng người. Một số người hình như không nhận ra rối loạn nhịp tim nghiêm trọng nhất và hỗn độn nhất, một số khác hết sức bối rối với một ngoại tâm thu bất ngờ. Những người bệnh có các trạng thái lo âu thường bộc lộ một ngưỡng dễ bị đánh trống ngực vì những rối loạn tần số và nhịp tim. Cảm giác đánh trống ngực có chiều hướng thấy nhiều hơn về ban đêm và trong những lúc dùng phương pháp nội quan, song ít cảm thấy rõ lúc đang hoạt động. Những người có bệnh tim và các rối loạn mãn tính về tần số, nhịp tim hoặc thể tích tống máu có xu hướng thích nghi tốt với các bất thường này và thường ít nhạy cảm hơn với các biến cố như vậy so với những người bình thường. Người bệnh có nhịp tim nhanh dai dẳng và (hoặc) rung nhĩ có thể không có cảm giác đánh trống ngực liên tục, ngược lại với trường hợp thay đổi đột ngột thoáng qua của tần số hay nhịp tim thường gây cảm giác rất khó chịu. Đánh trống ngực đặc biệt gây cảm giác gây khó chịu nếu nguyên nhân thúc đẩy tăng tần số tim hay tăng sức co bóp của tim hoặc gây loạn nhịp vừa mới xảy ra, thoáng qua và từng đợt. Ngược lại ở những người dễ thích nghi cảm xúc thì đánh trống ngực dần dần trở thành triệu chứng ít gây khó chịu hơn mặc dù có các nguyên nhân thực sự (thiếu máu, ngoại tâm thu, bloc nhĩ thất hoàn toàn)

SINH BỆNH DO ĐÁNH TRỐNG NGỰC Trong các điều kiện bình thường người khỏe mạnh có khí chất trầm tĩnh hoặc ngay cả người có khí chất trung bình cũng không cảm thấy tiếng đập nhịp nhàng của trái tim. Người bình thường có thể cảm thấy đánh trống ngực nếu căng thẳng vì gắng sức hoặc do xúc động hay hoạt động tình dục. Kiểu đánh trống ngực này mang tính chất sinh lý và tiêu biểu là sự cảnh tỉnh rằng tim hoạt động quá mức - nghĩa là, tim đang đập với một tần số nhanh và sức co bóp tăng. Đánh trống ngực do hoạt động quá mức của tim cũng có thể xảy ra trong một số trạng thái bệnh lý như sốt, thiếu máu cấp diễn hoặc nặng, hay nhiễm độc tuyến giáp.

Nếu có cảm giác đánh trống ngực nặng nề và đều đều thì thường do thể tích tống máu tăng và phải đặt vấn đề xem có luồng trào ngược động mạch chủ không hoặc có các loại các trạng thái tuần hoàn tăng động không (thiếu máu, dò động-tĩnh mạch, nhiễm độc tuyến giáp và cái gọi là hội chứng tim tăng động vô căn). Đánh trống ngực cũng có thể xuất hiện ngay sau khi khởi phát chậm nhịp tim như khi đột ngột xuất hiện bloc nhĩ-thất hoàn toàn hoặc xảy ra trong lúc chuyển từ rung nhĩ sang nhịp xoang. Những cử động bất thường của tim bên trong lồng ngực cũng thường là cơ chế gây đánh trống ngực. Do vậy, cần đánh giá nhịp đập sai lạc và (hoặc) nghỉ bù, là vì cả hai biến cố này đều có thể kèm thay đổi hoạt động của tim.

CÁC NGUYÊN NHÂN CHÍNH GÂY ĐÁNH TRỐNG NGỰC Xem thêm chương 184.

Ngoại tâm thu Trong phần lớn các trường hợp, chẩn đoán dựa vào lời kể của người bệnh. Hiện tượng bóp sớm và tiếng đập sau bóp sớm thường được mô tả là một "tình trạng hẫng hụt hoặc người bệnh có thể nói rằng anh ta có cảm giác như thể "quả tim bị lộn". Giai đoạn nghỉ tiếp theo nhát bóp sớm có thể được cảm thấy như ngừng đập thực sự. Nhát bóp đầu tiên của tâm thất kế tiếp giai đoạn nghỉ có thể được cảm thấy như một tiếng đập mạnh bất thường và sẽ được mô tả như là "tiếng thình thình" hay "tiếng huych" Nếu số lần ngoại tâm thu quá dầy ,thì về lâm sàng có thể phân biệt với rung nhĩ bằng bất cứ thủ thuật nào khả dĩ làm tăng rõ rệt tần số đập của thất; nếu tần số tim ngày càng tăng thì số lần ngoại tâm thu thường giảm và sau đó biến mất ,trong khi tính không đều thất của rung nhĩ lại tăng .

Nhịp tim nhanh lạc chỗ Những rối loạn này được xem xét chi tiết ở chương 184, là triệu chứng thường gặp và là nguyên nhân quan trọng về mặt nội khoa gây ra đánh trống ngực. Nhịp nhanh thất, một trong các loạn nhịp quan trọng nhất, ít khi được biểu hiện như đánh trống ngực; rối loạn này có thể liên quan đến trình tự không bình thường, do đó làm giảm sự phối hợp và sức mạnh của nhát bóp tâm thất. Nếu khám người bệnh ngoài cơn thì việc chẩn đoán nhịp tim nhanh lạc chỗ và kiểu của nó thường phải dựa vào bệnh sử, song chỉ có thể chẩn đoán chính xác bằng ghi điện tim và quan sát hậu quả của thao tác ấn vào xoang cảnh trong cơn. Phương thức khởi phát và kết thúc là chỉ dẫn quan trọng nhất để phân biệt nhịp nhanh xoang với các loại nhịp tim nhanh lạc chỗ; nhịp xoang nhanh bắt đầu và ngừng lại trong tiến trình kéo dài nhiều phút

hoặc nhiều giây song không kết thúc tức thì như trong nhịp lạc chỗ. Ghi điện tim liên tục theo dõi ngoại trú (Holter) và hỏi người bệnh để ghi chép hàng ngày thời điểm bắt đầu và kết thúc các cơn đánh trống ngực là cực kỳ hữu ích trong việc xác định nguyên nhân của triệu chứng này.

Các nguyên nhân khác Những nguyên nhân này gồm nhiễm độc tuyến giáp (chương 324), sốt (chương 9) và dùng thuốc . Mối liên quan giữa sự xuất hiện đánh trống ngực với việc dùng thuốc lá, cà phê, chè, rượu, epinephrin, ephedrin, aminophyllin atropin, hoặc chiết xuất tuyến giáp thường là hiển nhiên .

Bảng 4-1 Các dữ kiện cần khai thác khi hỏi bệnh sử

Có phải đánh trống ngực xảy ra :	Nếu có nghi ngờ tới
● Như "bước nhảy" đơn độc ?	● Ngoại tâm thu
● Trong các cơn, được biết là bắt đầu đột ngột, với tần số tim 120/phút hoặc hơn, nhịp đều hay không đều ?	● Hoạt động tim nhanh kịch phát
● Không phụ thuộc luyện tập hoặc hưng phấn đủ giải thích triệu chứng?	● Rung nhĩ, cuồng động nhĩ, nhiễm độc tuyến giáp, thiếu máu trạng thái sốt, hạ đường huyết, trạng thái lo âu
● Trong cơn xuất hiện mau lẹ mặc dầu không tuyệt đối đột ngột, không có liên quan đến tập luyện hoặc hưng phấn ?	● Xuất huyết, hạ đường huyết ,khối u tủy thượng thận
● Có kết hợp với việc dùng thuốc không ?	● Thuốc lá, cà phê, rượu, epinephrin, ephedrin aminophyllin, atropin, chiết xuất tuyến giáp các chất ức chế men monoaminn oxidaza
● Lúc đứng ?	● Hạ huyết áp tư thế đứng
● Ở phụ nữ trung niên, đồng thời có đỏ mặt và vã mồ hôi ?	● Hội chứng mãn kinh
● Nếu tần số được biết là bình thường và nhịp đều?	● Trạng thái lo âu .

Đánh trống ngực như một biểu hiện của trạng thái lo âu

Mọi người dù có thể chất khỏe mạnh và dễ thích nghi cảm xúc vẫn có thể có cảm giác đánh trống ngực trong một số điều kiện nào đó. Trong hoặc ngay sau khi gắng sức hoặc trong lúc đang căng thẳng cảm xúc bất ngờ thì thường có đánh trống ngực và thường có kèm nhịp xoang nhanh. Ở những người kém thích nghi mà không có bệnh tim thực thể,thì nhịp xoang đo luyện tập có thể quá nhanh và có kèm đánh trống ngực .

Ở một số người, đánh trống ngực có thể là một trong những biểu hiện nổi bật của một đợt lo âu cấp diễn. Ở những người khác ,đánh trống ngực, có thể, cùng với các triệu chứng khác, tiêu biểu cho chứng lo âu do loạn thần kinh chức năng hoặc một rối loạn dai dẳng với nét đặc trưng là chức năng tự chủ không ổn định. Người ta không rõ có phải những bệnh này chỉ đơn thuần là một biểu hiện của một tình trạng lo âu thầm kín mạn tính lồng vào một hệ thần kinh tự chủ bình thường hay chúng tùy thuộc tính không ổn định của hệ thần kinh tự chủ vô luận ra sao, ý nghĩa lâm sàng của sự phân biệt giữa các hình thái nhất thời và kéo dài là ở chỗ thể thứ nhất thường tiêu tan nếu được thầy thuốc làm yên lòng, còn thể thứ hai thường dai dẳng mặc dầu đã được chuyên gia tâm thần chăm sóc chu đáo nhất. Trường hợp thứ hai này cần được điều trị bằng

biện pháp hỗ trợ tâm lý với kế hoạch chu đáo nhất và các thuốc trấn an. Hình thái đánh trống ngực mạn tính này được biết dưới đủ loại thuật ngữ như *hội chứng Da Costa,trái tim người lính, hội chứng gắng sức, tim dễ kích thích, suy nhược thần kinh tuần hoàn, và bệnh tim mạch chức năng.*

Khám thực thể. thường phát hiện những dấu hiệu của hội chứng tăng động. Các dấu hiệu này bao gồm một hiện tượng nhô lên ở cạnh ức trái, một tiếng thổi tâm thu vùng trước tim hay vùng mỏm tim, một áp lực mạch rộng, mạch tăng nhanh và vã mồ hôi. Điện tâm đồ có thể cho thấy ST chệch xuống nhẹ và sóng T đảo ngược và đôi khi khiến chẩn đoán lầm là bệnh mạch vành; đặc biệt ,hiện tượng này xảy ra chắc là khi các dấu hiệu nói trên đi kèm những lời than phiền của người bệnh là một cảm giác đau thắt dưới xương ức, thường xuất hiện trong stress cảm xúc. Sự hiện diện bất cứ một bệnh thực thể nào cũng là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của mối lo âu tiềm ẩn thường thúc đẩy hội chứng chức năng này. Do vậy, ngay cả khi một người bệnh có bằng chứng khách quan mắc một bệnh tim không thể nghi ngờ, thì phải xem xét khả năng một tình trạng lo âu lồng thêm vào có thể là nguyên nhân gây ra các triệu chứng được mô tả ở trên. Đánh trống ngực đi kèm với bệnh tim thực thể thì hầu như bao giờ cũng có loạn nhịp hay nhịp tim nhanh, trong khi triệu chứng có thể vẫn tồn tại với nhịp điều hòa và với một tần số tim 80 lần/phút hoặc ít hơn ở những người bệnh có trạng thái lo âu. Một trạng thái lo âu ,ngược lại với bệnh tim, gây ra một kiểu thở dài. Đau khu trú ở mỏm tim cũng vậy, hoặc ngắn ngủi và gây nhức nhối hoặc kéo dài hàng giờ hay hàng ngày và có kèm tăng cảm giác đau, thì thường do một số trạng thái lo âu chứ không do một bệnh tim thực thể. Cảm giác choáng váng do hội chứng này gây ra thường có thể lặp lại được bằng nghiệm pháp tăng thông khí hoặc bằng cách đổi tư thế nằm sang tư thế đứng.

Điều trị trạng thái lo âu có đánh trống ngực là một việc khó và tùy thuộc vào việc loại bỏ nguyên nhân. Trong nhiều trường hợp, chỉ cần khám tim một cách kỹ lưỡng và nhấn mạnh không có gì là bất thường cả là đủ. Việc đưa ra lời khuyên nên tập thể dục nhiều hơn sẽ tạo thuận lợi cho những điều nhấn mạnh đó. Nếu trạng thái lo âu là một biểu hiện của một lo âu do loạn thần kinh chức năng mạn tính hoặc một rối loạn cảm xúc liên hệ thì các triệu chứng chắc sẽ tồn tại lâu hơn.

Bảng 4-1 Tóm tắt những điểm chính cần khai thác trong bệnh sử để làm sáng tỏ ý nghĩa của đánh trống ngực ghi điện tâm đồ ngoại trú và mối tương quan chính xác về thời gian giữa tần số tim và nhịp tim với sự hiển diện đánh trống ngực là cực kỳ hữu ích trong việc xác định hay loại trừ một loạn nhịp nếu đánh trống ngực không xuất hiện khi người bệnh được thăm khám trực tiếp - Hiệu qủa việc điều trị chống loạn nhịp cần được đảm bảo một cách khách quan theo cách này mà không bắt buộc chỉ dựa vào triệu chứng chủ quan của người bệnh. Phong bế các thực thể giải phóng adrenalin bêta bằng propanolol, bắt đầu là 40 mg trong một ngày chia thành nhiều lần, có thể lên tới 400 mg trong một ngày, có thể là một biện pháp cực kỳ hữu ích cho những người bệnh đánh trống ngực và có nhịp xoang hay nhịp tim xoang nhanh.

Một điều đáng được nhấn mạnh đặc biệt: vì thông thường đánh trống ngực gây ra lo âu và sợ hãi bất kể nặng hay nhẹ. Nếu nguyên nhân xác định được chắc chắn và ý nghĩa được giải thích cho người bệnh thì nỗi lo lắng của họ thường được giải tỏa và có thể mất đi hoàn toàn.

5. ĐAU BỤNG

Đánh giá đúng đắn đau bụng cấp là một trong những thử thách lớn nhất đối với bất cứ người thầy thuốc nào. Vì liệu pháp thích hợp thường đòi hỏi hành động khẩn cấp, nên cách tiếp cận không vội vàng thích hợp với việc nghiên cứu các bệnh khác là không thể chấp nhận. Một số ít tình huống lâm sàng khác đòi hỏi kinh nghiệm và xét đoán nhiều hơn là những biến cố bi đát nhất có thể được báo hiệu bằng những triệu chứng hay dấu hiệu tinh tế nhất. Trong đau bụng cấp, khai thác bệnh sử chi tiết và khám thực thể tỉ mỉ có tầm quan trọng hơn bất cứ một bệnh cảnh lâm sàng nào khác trong y học. Cách phân loại bệnh căn trong bảng 5-1 tuy chưa hoàn chỉnh nhưng nó hình thành một cái khung quy chiếu hữu ích cho việc đánh giá người bệnh đau bụng cấp.

Bảng 5.1. Một số nguyên nhân quan trọng gây đau bụng

I. Đau phát sinh tại bụng

A. Viêm phúc mạc thành.

1. Nhiễm khuẩn: thủng ruột thừa, viêm nhiễm trong hố chậu.

2. Kích thích hóa học: thủng vết loét tiêu hóa, viêm tụy các thuốc giảm đau.

B. Tắc cơ học các tạng rỗng.

1. Tắc ruột non hoặc ruột già.

2. Tắc đường mật.

3. Tắc niệu quản.

C. Rối loạn mạch máu.

1. Tắc mạch hoặc huyết khối.

2. Vỡ mạch máu.

3. Chèn ép hoặc nghẽn mạch do xoắn

4. Bệnh thiếu máu hồng cầu liềm.

D. Thành bụng.

1. Xoắn hoặc co kéo mạc treo.

2. Chấn thương hoặc viêm cơ.

E. Căng giãn bề mặt các tạng: như vỏ bọc gan thận.

II- Đau phát sinh từ ngoài lan đến bụng:

A. Lồng ngực như viêm phổi, đau do nghẽn mạch vành

B. Cột sống như viêm rễ thần kinh trong viêm khớp

C. Bộ phận sinh dục như xoắn tinh hoàn.

III- Các nguyên nhân chuyển hóa

A. Ngoại sinh,

1. Nhện đen cắn.

2. Nhiễm độc chì và các chất khác.

B. Nội sinh:

1. Tăng urê huyết.

2. Toan máu tăng thể xêtôn trong đái tháo đường

3. Rối loạn chuyển hóa porphyrin.

4. Các yếu tố dị ứng (thiếu chất ức chế men C_1 esteraza).

IV- Các nguyên nhân thần kinh

A. Thực tổn.

1. Bệnh Ta bet

2. Bệnh Zona

3. Chứng hỏa thống và các chứng khác.

B. Cơ năng.

Chẩn đoán "bụng ngoại khoa" hay "bụng cấp" thường được đưa ra tại các buồng cấp cứu là không thể chấp nhận do ý nghĩa sai lạc, nhầm lẫn của các từ này. Những "bụng cấp" điển hình có thể không cần phải mổ trong khi những trường hợp đau bụng nhẹ nhất lại có thể cứu chữa được một cách khẩn cấp. Bất cứ người bệnh nào mới bị đau bụng cũng cần được đánh giá sớm, kỹ lưỡng với những thử nghiệm đặc hiệu nhằm chẩn đoán chính xác.

MỘT SỐ CƠ CHẾ ĐAU PHÁT SINH TẠI Ổ BỤNG

Viêm phúc mạc thành

Phúc mạc thành viêm gây đau chói liên tục ngay tại vùng bị viêm và có thể biết chính xác vùng này vì đau được truyền bằng các dây thần kinh thân thể phân bố tại phúc mạc thành nằm ngay trên vùng đó. Mức độ đau phụ thuộc bản chất, khối lượng và thời gian tiếp xúc của các chất lạ với bề mặt phúc mạc. Ví dụ, một lượng nhỏ dịch toan dạ dày vô trùng thoát đột ngột vào ổ bụng gây đau nhiều hơn một lượng tương đương phần trung tính bị nhiễm nặng. Dịch tụy có hoạt tính men gây đau và viêm nhiều hơn một lượng mật vô trùng tương đương nhưng không có hoạt tính men. Máu và nước tiểu thường ít gây kích thích nên dễ bị bỏ qua nếu chúng thoát ra từ từ với khối lượng ít vào ổ bụng. Trong trường hợp nhiễm khuẩn, như viêm hố chậu chẳng hạn, lúc đầu thường đau nhẹ cho đến khi vi khuẩn nhân lên và sản sinh ra các chất gây kích thích. Chính tốc độ tiếp xúc của chất gây kích thích với phúc mạc đóng vai trò quan trọng thành thử cùng là loét dạ dày tá tràng thủng nhưng có thể có nhiều bệnh cảnh lâm sàng hoàn toàn khác nhau tùy thuộc chỉ vào tốc độ dịch vị thoát vào ổ bụng mà thôi. *Đau do viêm màng bụng luôn luôn tăng lên do ấn vào,* tính nhạy cảm của màng bụng hoặc do sờ nắn hay cử động như ho hay hắt hơi. Vì vậy người bệnh viêm phúc mạc thường nằm yên trên giường, tránh mọi cử động trái với những người có cơn đau quặn lại thường quằn quại liên tục.

Một nét đặc trưng khác của kích thích phúc mạc là

hiện tượng co cứng phản xạ cơ thành bụng khu trú nơi phúc mạc bị tổn thương. Mức độ co cứng này phụ thuộc vị trí, tốc độ phát triển của quá trình viêm và tính toàn vẹn của hệ thần kinh. Viêm ruột thừa sau manh tràng vỡ hay thủng ổ loét đổ vào hậu cung mạc nối gây co cứng nhẹ hoặc không biểu hiện nhờ tác dụng bảo vệ của các tạng này. Quá trình viêm phát triển chậm làm giảm co cứng trong đau bụng do viêm phúc mạc. Những trường hợp cấp cứu bụng hết sức trầm trọng như thủng ổ loét nhiều khi không thể phát hiện được đau và co cứng thành bụng nếu những người bệnh quá già yếu, người trong trạng thái ý thức u ám hoặc người mắc bệnh tâm thần.

Tắc các tạng rỗng

Đau từng cơn hoặc quằn quại là triệu chứng cổ điển được mô tả trong tắc các tạng rỗng, nhưng ở đây không có đặc điểm chuột rút. Một tạng rỗng bị căng cũng có thể gây đau liên tục và thường rất ít có cơn đau trội. Ở đây, đau gần như không khu trú như trong viêm phúc mạc nên cần nắm được một số điểm chung về sự phân bố đau.

Tắc ruột non thường gây đau quặn trên hoặc quanh rốn và ít khu trú. Cơn đau quặn giảm dần do ruột ngày càng giãn và mất trương lực. Trong tắc do nghẹt, đau có thể lan tới tận thắt lưng do có sự co kéo gốc mạc treo. Tắc ruột già gây đau quặn nhẹ hơn so với tắc ruột non, đau thường ở vùng dưới rốn và lan đến thắt lưng.

Đột ngột căng giãn đường mật ít gây đau quặn thành cơn mà thường là đau liên tục nên thuật ngữ *đau quặn mật* là không đúng. Căng giãn túi mật đột ngột thường gây đau vùng hạ sườn phải lan lên sau ngực phải hoặc đỉnh vai phải còn căng giãn ống mật chủ gây đau vùng thượng vị lan ra phần trên thắt lưng. Tuy vậy, các đặc điểm trên cũng rất thay đổi nên nhiều khi không thể phân biệt được các nguyên nhân gây đau. Thường không thấy thể điển hình là đau lan lên xương bả hoặc lan xuống thắt lưng. Giãn đường mật từ từ như trong ung thư đầu tụy không gây đau hoặc chỉ gây cảm giác đau nhẹ vùng thượng vị hay hạ sườn phải. Đau do căng giãn các ống tụy có đặc điểm giống như được mô tả trong giãn ống mật chủ nhưng đau tăng lên khi cúi xuống và giảm đi ở tư thế thẳng.

Tắc bàng quang chỉ gây đau mơ hồ vùng trên xương mu. Đôi khi ở người có ý thức u ám, căng giãn bàng quang chỉ biểu hiện dưới dạng vật vã không rõ nguyên nhân cụ thể. Ngược lại, tắc niệu quản thành gây đau dữ dội vùng mạng sườn và trên xương mu lan xuống dương vật, bìu hoặc mặt trong đùi. Tắc chỗ nối niệu quản với bể thận gây đau góc sườn lưng. Tắc phần còn lại của niệu quản gây đau mạn sườn lan tới vùng bụng tương ứng.

Các rối loạn mạch máu

Người ta hay tưởng nhầm rằng rối loạn các mạch máu trong ổ bụng gây đau đột ngột và dữ dội. Tắc mạch hoặc huyết khối động mạch mạc treo tràng trên hay dọa vỡ phình động mạch chủ bụng đôi khi gây đau dữ dội và lan tỏa. Tuy vậy, trong đa số các trường hợp này, người bệnh chỉ cảm thấy đau âm ỉ liên tục và lan tỏa 2-3 ngày trước khi có các dấu hiệu trụy mạch hay viêm phúc mạc. Biểu hiện này sớm nhưng ít giá trị chẩn đoán và thường do tăng nhu động ruột hơn là do viêm phúc mạc. Đau bụng âm ỉ và lan tỏa không kèm theo cảm ứng hay cứng bụng ở người có những biểu hiện bệnh mạch máu là nét khá đặc biệt của nghẽn động mạch treo tràng trên. Đau bụng lan xuống vùng xương cùng, mạng sườn hoặc bộ phận sinh dục thường là dấu hiệu của dọa vỡ phình mạch chủ bụng. Đau thường xuất hiện và tồn tại nhiều ngày trước khi xuất hiện trụy mạch do vỡ.

Thành bụng

Đau do thành bụng thường chói và liên tục. Cử động, sờ nắn làm tăng đau và gây co cơ. Khi có khối máu tụ ở lớp áo ngoài đại tràng do dùng thuốc chống đông, có thể sờ được một khối u ở bụng dưới. Phân biệt viêm cơ thành bụng với bệnh lý trong ổ bụng gây đau cùng một vùng dựa vào đặc điểm viêm nhiều cơ ở những nơi khác trên cơ thể.

ĐAU BỤNG DO NGUYÊN NHÂN NGOÀI BỤNG

Đau ngực, cột sống hay bộ phận sinh dục lan tới bụng gây khó khăn trong chẩn đoán vì nhiều bệnh ở phần trên ổ bụng như viêm túi mật cấp, thủng vết loét, áp xe dưới cơ hoành cũng thường có những biểu hiện tại lồng ngực. Ở một người đau bụng, đặc biệt khi đau bụng trên, nghĩ tới khả năng bị bệnh

trong lồng ngực là điều hết sức quan trọng để chẩn đoán, nhưng điều này lại thường bị bỏ quên. Hỏi bệnh và thăm khám có hệ thống để xác định có nhồi máu cơ tim, nhồi máu phổi, viêm phổi, viêm màng ngoài tim và các bệnh lý thực quản (là những bệnh trong lồng ngực hay giả dạng cấp cứu ổ bụng) hay không thường sẽ giúp chẩn đoán đúng. Viêm màng phổi sát cơ hoành do nhồi máu phổi, viêm phổi thường gây đau hạ sườn phải và cả vùng dưới đòn nên thường phải được phân biệt với đau dưới bả vai do giãn đường mật ngoài gan cấp tính. Quan sát kỹ càng, đều đặn trong nhiều giờ đồng thời hỏi bệnh và khám nhiều lần sẽ cung cấp cho thầy thuốc những chi tiết hợp lí để có chẩn đoán chính xác nguyên nhân đau bụng. Đau từ ngoài lan xuống bụng thường gây cố định lồng ngực bên tổn thương, thở chậm hơn và biên độ hô hấp cũng giảm hơn đau do bệnh lý trong ổ bụng. Trong loại đau này, co cơ thành bụng sẽ giảm đi khi thở vào trong khi co cơ vẫn tồn tại suốt cả hai thì hô hấp trong đau do bệnh lý tại bụng. Sờ vào vùng đau do lan từ chỗ khác tới không làm tăng đau mà thậm chí còn làm dịu đau.Chẩn đoán sẽ trở nên hết sức khó khăn hoặc không thể thực hiện được nếu cùng tồn tại bệnh cả ở lồng ngực và ổ bụng. Chẳng hạn ở một người có bệnh đường mật cũ thường có đau thượng vị khi bị nhồi máu cơ tim, còn ở người đã từng bị cơn đau thắt ngực, khi bị bệnh đường mật, cơn đau sẽ thường lan đến vùng trước tim hoặc vai trái. Cơ chế đau lan này được nêu ở chương 3.

Đau do chèn ép cột sống hay do kích thích rễ thần kinh lan đến bụng thường đặc biệt tăng lên khi cử động như ho, hắt hơi hay căng người và có tăng cảm giác đau ở vùng da do rễ thần kinh bị bệnh chi phối. Đau từ tinh hoàn, túi tinh lan tới thường ít chói, ít khu trú và tăng lên khi ấn vào các bộ phận ấy.

CƠN ĐAU BỤNG DO RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

Đau bụng do rối loạn chuyển hóa gần giống với bất kỳ loại đau nào phát sinh từ ổ bụng. Nhiều cơ chế cùng tham gia vào loại đau này. Nhiều khi bản thân bệnh chuyển hóa, như tăng lipit huyết chẳng hạn, có thể gây bệnh lý tại ổ bụng như viêm tụy, nếu không chẩn đoán được sẽ dẫn đến mở bụng người bệnh một cách không cần thiết. Phù thần kinh mạch máu trong chứng thiếu C_1 -esteraza cũng gây những cơn đau bụng dữ dội. Vì vậy, phải nghĩ tới nguyên nhân chuyển hóa trong bất kỳ trường hợp nào mà nguyên nhân đau bụng chưa tìm được. Đau bụng cũng là một biểu hiện chính của sốt vùng Địa Trung Hải có tính chất gia đình (chương 271).

Việc phân biệt nguyên nhân trong loại đau này thường khó khăn. Đau quặn bụng do rối loạn chuyển hóa porphyrin và ngộ độc chì thường khó phân biệt với cơn đau do tắc ruột non vì cả hai loại đau này cùng có đặc điểm là tăng mạnh nhu động ruột. Đau bụng do tăng urê huyết hoặc do đái tháo đường thường không đặc hiệu. Cả vị trí lẫn cường độ đau và nhạy cảm thành bụng đều rất thay đổi. Viêm ruột thừa cấp tính và tắc ruột có thể làm trầm trọng thêm mức độ nhiễm toan trong bệnh đái tháo đường, nên khi chống toan không làm dịu tức thì cơn đau, cần phải nghĩ tới và phát hiện các bệnh thực thể đi kèm. Nhện đen cắn gây đau dữ dội, cứng cơ thành bụng và cứng cả lưng là nơi mà các tổn thương tại ổ bụng ít khi gây nên biểu hiện này.

CÁC NGUYÊN NHÂN THẦN KINH

Chứng hóa thống thường xuất hiện trong những bệnh có tổn thương đường thần kinh cảm giác. Trong chứng này, đau có đặc điểm rát như bỏng, khu trú theo vùng chi phối của dây thần kinh ngoại biên bị bệnh. Những kích thích rất bình thường như sờ mó hoặc thay đổi nhiệt độ tại chỗ có thể gây đau theo kiểu này. Nhiều khi đau tự phát khi người bệnh đang nằm nghỉ. Có thể phát hiện một dây thần kinh tổn thương cũ nhờ đặc điểm phân bố không đồng đều trên da của loại đau này. Sờ nhẹ cũng có thể gây tăng đau, nhưng không gây cứng cơ bụng và hô hấp không bị biến đổi. Đau không liên quan với ăn uống và ít khi gây chướng bụng.

Đau do rễ hoặc dây thần kinh gai sống có đặc điểm như dao cắt, xuất hiện và mất đi rất đột ngột (chương 7). Đau bụng cũng có thể do bệnh Zona, do tác động của viêm khớp, khối u hay thoát vị đĩa đệm trung tâm, đái tháo đường hoặc giang mai. Loại đau này cũng không liên quan với bữa ăn, không gây chướng bụng, không làm thay đổi hô hấp. Có thể có co cơ thành bụng rõ rệt giống như trong bệnh ta bét nhưng nắn bụng không làm tăng mà thậm chí có thể làm dịu cơn co. Vận động cột sống làm đau

tăng lên nhưng đau cũng chỉ khu trú ở một vài vùng da nhất định. Có thể có tăng cảm giác da.

Đau do tâm lý không giống bất kỳ loại đau nào kể trên. Rất khó xác định cơ chế đau. Hay gặp ở phụ nữ trẻ hay người ở lứa tuổi đang trưởng thành có đặc điểm nhân cách hysteria và họ thường đã mổ cắt ruột thừa hay một bộ phận nào đó vì lý do đau kiểu này. Sự rụng trứng hay một sự việc tự nhiên thông thường khác gây đau thoáng qua nhưng với họ có thể là một sự cố nghiêm trọng tại ổ bụng. Vị trí đau rất thay đổi và không liên quan đến ăn uống, thường khởi phát và tăng lên rõ rệt về đêm. Nhiều khi người bệnh khẳng định là có buồn nôn và nôn nhưng các thầy thuốc thường không thấy có các triệu chứng này. Ít gặp co cứng bụng và nếu có cũng không liên tục và sẽ mất đi khi người bệnh không chú ý vào chỗ khám. Nhạy cảm thành bụng cũng rất ít gặp và nếu có cũng không có co cứng cơ khi sờ vào vùng cảm ứng. Hay gặp hạn chế biên độ hô hấp với cảm giác bóp nghẹt hay ngột ngạt nên người bệnh càng thêm lo lắng nhưng ít gây cố định lồng ngực và biến đổi tần số hô hấp.

TIẾP CẬN VỚI NGƯỜI BỆNH BỊ ĐAU BỤNG

Ít có những bệnh lý ở bụng đòi hỏi can thiệp ngoại khoa cấp bách tới mức gạt bỏ cả những trật tự thông thường, dù bệnh nặng tới đâu. Chỉ khi người bệnh bị chảy máu dữ dội mới phải vào phòng mổ ngay, nhưng những trường hợp này chỉ cần ít phút là đủ để đánh giá mức độ trầm trọng của bệnh. Lúc ấy, mọi trở ngại đều phải loại bỏ. Nhiều người bệnh loại này đã chết tại phòng cấp cứu hay tại khoa điện quang trong khi ngồi đợi làm các xét nghiệm không cần thiết như điện tim hay chụp phim. *Khi có chảy máu ồ ạt, không có bất cứ một chống chỉ định phẫu thuật nào.* Dù hết sức nguy hiểm nhưng may mắn là trong thực tế tình huống này tương đối hiếm.

Không gì có thể thay thế được việc *khai thác bệnh sử chi tiết* một cách cẩn thận và hệ thống. Việc này quan trọng hơn bất cứ một xét nghiệm hay chụp điện nào, nhưng nó cũng gây vất vả, mất thì giờ nên thường không được làm đều đặn. Vậy mà trong đa số trường hợp, việc chẩn đoán chính xác lại chỉ nhờ vào bệnh sử đơn thuần. Việc tìm nguyên nhân đau bụng cấp tính không khó khăn lắm nhưng với đau bụng mạn tính thì khó hơn nhiều. Vì hội chứng ruột kích thích là một trong những nguyên nhân đau bụng phổ biến nhất nên cần nghĩ đến nguyên nhân này khi chẩn đoán (xem chương 239).

Trình tự diễn biến của các triệu chứng trong bệnh sử thường phải được coi trọng hơn vị trí đau. Nếu người thầy thuốc sáng suốt và không vội vàng, biết đặt câu hỏi phù hợp và biết lắng nghe thì thường chính người bệnh sẽ cung cấp chẩn đoán. Cần đặc biệt chú ý đến các vùng ngoài ổ bụng hay gây đau lan tới bụng. Việc hỏi chính xác chu kỳ kinh nguyệt ở người bệnh là phụ nữ là rất quan trọng. Không bao giờ được cho thuốc ngủ, thuốc giảm đau chừng nào chưa có chẩn đoán hay một kế hoạch chắc chắn vì các thuốc này sẽ làm cho việc khai thác bệnh sử và đánh giá các triệu chứng thực thể khó khăn.

Trong quá trình thăm khám, quan sát cẩn thận vẻ mặt, tư thế nằm, động tác thở của người bệnh sẽ có thể tìm được những đầu mối có giá trị cho chẩn đoán. Lượng thông tin thu lượm được tương ứng chặt chẽ với thái độ ân cần khéo léo và tính tỉ mỉ của người khám. Một khi khám người bệnh viêm phúc mạc một cách thô bạo thì những người khám sau rất khó có thể đánh giá các triệu chứng được nữa. Nếu tìm nhạy cảm phúc mạc bằng cách rút đột ngột bàn tay đang ấn sâu trên bụng khi nghĩ là bị viêm phúc mạc thì quả là tàn ác và không cần thiết. Có thể tìm được dấu hiệu này bằng cách bảo bệnh nhân ho hoặc gõ nhẹ lên bụng (tìm nhạy cảm phúc mạc trên diện thu nhỏ), một thao tác nhẹ nhàng cho giá xác định rõ hơn nhiều. Động tác thô bạo nói trên sẽ làm khởi phát và tồn tại kéo dài sự co cứng bảo vệ ở những người bệnh hay lo lắng hoặc dễ giận dữ và như vậy nhạy cảm phúc mạc thực sự sẽ không tìm được nữa.

Giống như khi khai thác bệnh sử, thời gian dành đủ cho khám thực thể là không gì thay thế được. Phải nhớ rằng những dấu hiệu ở bụng có thể rất kín đáo nhưng nếu được đánh giá cẩn thận và có những triệu chứng chắc chắn đi kèm thì có thể có ý nghĩa rất lớn. Nhiều khi viêm phúc mạc vùng hố chậu toàn không gây một dấu hiệu gì ở bụng nên *việc thăm trực tràng và âm đạo là bắt buộc ở bất cứ người bệnh nào bị đau bụng.* Có nhạy cảm khi thăm trực tràng, âm đạo trên một người bệnh không có dấu hiệu gì ở bụng không cho phép loại bỏ chỉ

định phẫu thuật các bệnh quan trọng như viêm ruột thừa, viêm túi thừa, u nang buồng trứng xoắn hay các bệnh lý khác.

Cần hết sức lưu ý tới tiếng nhu động ruột, tính chất và tần số nhu động ruột. Nghe bụng là động tác ít được coi trọng nhất khi khám thực thể người bệnh đau bụng. Những hậu quả nghiêm trọng tại bụng như tắc ruột non do nghẹt hay viêm ruột thừa thủng có thể xảy ra ngay cả khi nhu động ruột vẫn bình thường. Ngược lại, khi phần ruột ngay trên chỗ tắc bị giãn và phù nề nặng, tiếng nhu động ruột mất đặc tính ùng ục thường có của nó và trở nên rất yếu hoặc mất hẳn dù không có viêm phúc mạc. Mất tiếng nhu động ruột hay gặp trong viêm phúc mạc hóa học có khởi đầu đột ngột.

Đánh giá tình trạng nước trong cơ thể người bệnh rất quan trọng và cần thiết. Hematocrit và phân tích nước tiểu giúp đánh giá chính xác mức độ mất nước và vì vậy bồi phụ nước sẽ được tiến hành đúng đắn.

Các xét nghiệm cận lâm sàng có thể có giá trị lớn trong việc đánh giá tình trạng người bệnh, nhưng trừ một vài ngoại lệ, ít khi chúng có giá trị chẩn đoán. Tăng bạch cầu không bao giờ coi là yếu tố đơn độc để quyết định mổ hay không. Số lượng bạch cầu trên 20.000 /mm^3 có thể gặp trong thủng một tạng nhưng cũng có thể gặp trong viêm tụy, viêm túi mật cấp, viêm nhiễm vùng hố chậu hay nhồi máu ruột. Số lượng bạch cầu bình thường không phải là hiếm gặp trong các trường hợp thủng các tạng trong ổ bụng. Xác định thiếu máu nhiều khi có giá trị hơn đếm số lượng bạch cầu, nhất là khi được kết hợp chặt chẽ với bệnh sử.

Phân tích nước tiểu có giá trị xác định mức độ mất nước, bệnh thận nặng, đái tháo đường hay nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Định lượng bilirubin, nitơ urê huyết thanh, đường huyết cũng cần thiết. Đo nồng độ hoạt tính amylaza huyết thanh thường được đánh giá quá cao. Nghiên cứu trên những người viêm tụy được theo dõi chặt chẽ khi định lượng amylaza trong 72 giờ đầu, người ta thấy thấy nồng độ amylaza dưới 200 đơn vị somegui trong 1/3 số trường hợp, nồng độ từ 200 đến 500 đơn vị chiếm 1/3 số trường hợp Ngoài viêm tụy, các bệnh như thủng loét vết, tắc ruột do nghẹt, viêm túi mật cấp cũng có thể gây tăng nồng độ amylaza nên phải hết sức thận trọng khi gạt bỏ một chỉ định phẫu thuật chỉ dựa vào nồng độ amylaza huyết thanh cao. Định lượng lipaza huyết thanh phần nào chính xác hơn amylaza.

Rửa phúc mạc là một thủ thuật chẩn đoán an toàn và hiệu quả ở những người đau bụng cấp đặc biệt là ở những nạn nhân bị chấn thương ổ bụng do một vật tù, ở những người khám bụng gặp khó khăn do đa chấn thương cột sống, xương chậu hay các xương sườn hay ở những người tràn máu trong khoang phúc mạc chỉ gây phản ứng nhẹ. Túi mật là bộ phận duy nhất vẫn tiếp tục tiết mật sau khi bị thủng nên vùng túi mật phải được tránh xa. Việc đo pH dịch hút từ phúc mạc để chẩn đoán vị trí thủng là sai vì ngay cả dịch vị dạ dày có độ toan rất cao cũng bị dịnh tiết phúc mạc trung hòa nhanh chóng.

Chụp bụng ở tư thế nằm ngửa, nằm nghiêng và đứng thẳng có giá trị lớn nhất. Không cần chụp bụng khi viêm ruột thừa hay thoát vị bẹn nghẹt, nhưng trong những trường hợp tắc ruột, thủng vết loét hoặc các bệnh khác phim chụp bụng có thể quyết định chẩn đoán.

Khi cần tìm hơi tự do trong ổ bụng, phải để người bệnh ở tư thế định chụp ít nhất 10 phút trước khi chụp sao cho không bỏ qua dù chỉ một lượng nhỏ nhất hơi tự do trong ổ bụng. Đôi khi chụp đoạn trên ống tiêu hóa bằng barit hay chất hòa tan trong nước có thể phát hiện được tắc không hoàn toàn, tránh được nhiều biện pháp chẩn đoán khác. Nếu có nghi ngờ tắc ruột già phải tránh dùng sulfat bari bằng đường miệng mà nên thụt vì sẽ mang lại những chỉ dẫn hết sức quan trọng để chẩn đoán tắc ruột già và vì vậy phương pháp này phải được sử dụng rộng rãi trong bất kỳ trường hợp nào không có dấu hiệu thủng.

Gần đây siêu âm tỏ ra có giá trị lớn trong việc phát hiện tụy và túi mật to, sỏi mật, hoặc ứ dịch và ứ mủ khu trú. Chụp nhấp nháy bằng đồng vị phóng xạ có thể giúp chẩn đoán phân biệt viêm túi mật cấp với viêm tụy cấp.

Nhiều khi, ngay cả với điều kiện tốt nhất, có đủ mọi phương tiện hỗ trợ và có kỹ năng lâm sàng tuyệt vời nhất vẫn không thể thiết lập được chẩn đoán chắc chắn ngay trong những lần khám xét đầu tiên. Tuy nhiên, dù chẩn đoán giải phẫu chưa rõ ràng,

nhưng với một thầy thuốc hay một số nhà ngoại khoa có kinh nghiệm và biết suy xét, thì chỉ cần dựa vào những dấu hiệu lâm sàng đơn thuần thôi cũng đủ để chỉ định phẫu thuật rồi. Dĩ nhiên là quyết định đó vẫn phải nghi ngờ, cảnh giác. Trong khi chờ đợi, hỏi kỹ và thăm khám lại nhiều lần sẽ có thể sáng tỏ bản chất của bệnh và sẽ có cách hành động phù hợp.

6. ĐAU ĐẦU

Thuật ngữ *đau đầu* bao hàm tất cả các loại đau ở đầu, nhưng trong ngôn ngữ thông thường người ta dùng từ đau đầu chỉ để nói tới những cảm giác khó chịu vùng vòm sọ. Đau mặt, họng, thanh quản và cổ sẽ được tả trong các chương 7 và 352 (xem bảng 6-1)

Đau đầu là một trong những cảm giác khó chịu thường gặp nhất của con người. Ý nghĩa của nó thường mập mờ vì nó có thể là dấu hiệu của một số bệnh trầm trọng hoặc chỉ là biểu hiện của mệt mỏi hay căng thẳng. Rất may là trong đa số các trường hợp chỉ phản ánh sự mệt mỏi, căng thẳng, chỉ trong những trường hợp rất ngoại lệ nó báo hiệu một bất thường nào đó trong hộp sọ. Chính vì ý nghĩa hai mặt, hoặc lành tính hoặc ác tính này, nên người thầy thuốc buộc phải cảnh giác với nó. Thái độ bao quát đối với đau đầu đòi hỏi sự hiểu biết sâu rộng cả về các bệnh lý nội khoa lẫn ngoại khoa mà đau đầu chỉ là một triệu chứng của chúng và nhất là cần có một phương pháp luận lâm sàng học đúng đắn để không bỏ sót một nguyên nhân nào.

ĐẠI CƯƠNG

Cần xem xét cẩn thận đặc điểm, vị trí, diễn biến và nhịp điệu của đau đầu cũng như các hoàn cảnh làm phát sinh hoặc làm giảm đau. Không may là trừ một vài trường hợp đặc biệt như viêm động mạch thái dương, còn đại đa số các trường hợp khác, việc khám thực thể tại đầu ít tác dụng.

Không mấy khi bệnh nhân có thể giúp ta mô tả rõ ràng *tính chất* đau đầu. Trong thực tế, việc gạn hỏi về điều này làm bệnh nhân ngạc nhiên vì họ cho rằng bản thân từ *đau đầu* đã nói lên đầy đủ thông tin về bản chất của sự khó chịu này. Đa số đau đầu có thể là âm ỉ, ở trong sâu và đau chói. Một đôi khi người bệnh có thể nói là đau nhói hay đau rát bỏng ngay trên mặt da. Cũng có bệnh nhân nói bóng bảy là đau như thắt, như ép hoặc đau muốn vỡ tung đầu, là những từ chứng tỏ tình trạng căng cơ hoặc căng thẳng tâm lý.

Hỏi về *cường độ đau* ít có giá trị vì sẽ phản ánh thái độ bệnh nhân đối với đau hơn là mức độ đau thực sự. Người giỏi chịu đựng có xu hướng coi nhẹ sự khó chịu trong khi những người hay lo lắng, sầu não hay quan trọng hóa nó. Mức độ giảm năng lực là chỉ số có ích hơn. Trong cơn đau nửa đầu (migren) nặng, ít khi bệnh nhân làm được công việc thường ngày. Đau đầu khiến bệnh nhân đang ngủ phải thức dậy hoặc làm bệnh nhân không ngủ được thường là do một nguyên nhân thực thể có thể tìm thấy được. Nói chung đau đầu dữ dội nhất có thể gặp trong những bệnh nặng như viêm màng não, xuất huyết dưới màng nhện hoặc trong các bệnh lành tính hơn như chứng đau nửa đầu và đau đầu *từng đợt* kịch phát về đêm.

Các dữ liệu về *vị trí* đau thường có giá trị. Nếu đau xuất phát từ ngoài hộp sọ, là loại thường gặp, thì sự tương ứng với vùng đau thường khá chính xác. Viêm động mạch ngoài hộp sọ gây đau khu trú tại vùng có động mạch này. Tổn thương các xoang cạnh mũi, răng, mắt và các đốt sống cổ phía trên gây đau ít khu trú hơn nhưng vẫn lan theo vùng phân bố khá rõ. Các tổn thương trong sọ vùng hố sau gây đau vùng gáy - chẩm cùng bên. Các tổn thương vùng trên lều tiểu não gây đau vùng thái dương - trán cùng bên. Tuy vậy, khu trú cũng có thể rất ít có tác dụng chẩn đoán và có thể gây nhầm lẫn. Đau tai chẳng hạn, dù có thể là do bệnh trong tai nhưng thường là do đau nơi khác như đau cổ lan đến hoặc đau mắt có thể lan tới tận chẩm hoặc cột sống cổ.

Diễn biến và nhịp điệu thời gian cả trong và ngoài cơn đau có nhiều tác dụng nhất. Đau đầu do xuất huyết não hay viêm màng não thường xuất hiện thành từng cơn riêng lẻ trong khoảng vài ngày. Đau từng đột ngắn riêng lẻ từ 1 đến 2 giây trong hộp sọ (đau như búa bổ) khá phổ biến nhưng khó đánh giá và ít khi do bệnh chính nặng gây nên. Đau nửa đầu cổ điển khởi phát vào buổi sáng hay ban ngày, đạt đỉnh điểm sau nửa giờ và kéo dài nhiều giờ đến

vài ngày nếu không được điều trị, thường kèm theo buồn nôn hoặc nôn thực sự và hết đau khi ngủ được. Rất ít khi có quá một cơn trong vòng một vài tuần. Khi cơn dày trên một cơn mỗi tuần thường là do đau đầu do căng thẳng kèm theo. Ngược lại với thể này, đau đầu thành đợt xuất hiện về đêm (2-3 giờ sau khi ngủ), trong hoặc trên hố mắt không nhói, nhanh chóng đạt tới mức tối đa, kéo dài nhiều tuần nhiều tháng, nhưng giảm nhanh trong vòng 1 giờ khi kết thúc. Đau đầu trong u não có đặc điểm xuất hiện bất cứ lúc nào trong ngày hay đêm, làm thức giấc, cường độ thay đổi, kéo dài từ vài phút tới hàng giờ. Theo bệnh sử tự nhiên thấy đau, có tần số và cường độ tăng dần trong vòng vài tháng. Đau đầu do căng thẳng một khi đã khởi phát thường kéo dài hàng tuần, hàng tháng, giao động kiểu vượng lên và dịu xuống từng giờ hay từng ngày.

Đau đầu có liên hệ ít nhiều với những biến cố sinh học hay những thay đổi hoàn cảnh cụ thể thường sẽ cho những thông tin chỉ báo. Đau đầu trước kỳ kinh đa số giống đau do căng thẳng hay giống đau nửa đầu thể điển hình, là một phần của hội chứng tiền kinh và thường mất đi ngay ngày đầu thấy kinh. Đau đầu trong viêm các đốt sống cổ thường dữ dội nhất sau một giai đoạn không hoạt động nên những động tác đầu tiên sau khi ngủ dậy vừa khó, vừa đau. Đau đầu do tăng huyết áp cũng giống trong u não, thường xuất hiện lúc sáng dậy nhưng cũng như do bệnh các mạch máu khác, khi hưng phấn hoặc căng thẳng nó làm đau đầu tăng lên. Đau đầu do nhiễm trùng các xoang mũi xuất hiện đều đặn lúc sáng dậy và giữa buổi sáng, tăng lên khi cúi hay lắc đầu. Đau đầu do căng mắt xuất hiện tự nhiên khi nhìn lâu như đọc sách, nhìn vào đèn pha khi lái xe hay xem truyền hình lâu. Không khí lạnh có thể gây đau trong cái gọi là đau đầu do xơ hóa hay đau đầu có nốt hoặc khi đã có sẵn bệnh khớp, bệnh đau thần kinh. Giận dữ, bực mình hoặc quá kích gây khởi phát chứng đau nửa đầu thông thường ở một số người đã sẵn mắc bệnh. Thường những người này hay bị đau nửa đầu thể thông thường hơn là thể cổ điển. Thay đổi tư thế, cúi, gắng sức, ho và giao hợp gây ra một thể đau đầu đặc biệt, sẽ được mô tả sau.

Đau đầu do gắng sức, một kiểu đau đã biết rõ khác, đau thường là nhẹ (chỉ một phần mười trường hợp có tổn thương nội sọ) và sẽ hết đi sau vài tuần hoặc vài tháng.

CÁC CẤU TRÚC NHẠY CẢM ĐAU Ở ĐẦU

Hiểu biết về đau đầu đã tăng lên nhiều nhờ những quan sát trong khi giải phẫu các cấu trúc nhạy cảm đau. Những cấu trúc sau đây nhạy cảm với các kích thích cơ học; (1) da, mô dưới da, cơ, động mạch, màng xương sọ; (2) các mô của mắt, tai, các hốc mũi và xoang; (3) các xoang tĩnh mạch trong sọ và các nhánh của chúng; (4) phần màng cứng ở đáy não và các động mạch trong màng cứng, màng nhện - mềm và (5) các dây thần kinh tam thoa, thiệt hầu, phế vị cùng các dây gai sống cổ từ một đến ba. Một điều lý thú là đau gần như là cảm giác duy nhất khi các cấu trúc nói trên bị kích thích. Xương sọ, phần lớn màng nhện-mềm, màng cứng cũng như nhu mô não không nhạy cảm với đau.

Các kích thích cảm giác từ đầu được truyền đến hệ thần kinh trung ương qua dây thần kinh tam thoa tới những cấu trúc trên lều trong hố trước và hố giữa và qua các dây đốt sống cổ từ một đến ba tới những cấu trúc trong hố sau và các cấu trúc dưới màng cứng. Các dây thần kinh sọ não số 9 và 10 chi phối vùng hố sau và truyền cảm giác đau tới tai và họng. Đau do các bệnh trong sọ thường được truyền tới một phần xương sọ nằm trong vùng chi phối của các dây thần kinh kể trên. Có thể có nhạy cảm vùng da đầu tương ứng. Đau răng, đau hàm có thể lan tới sọ. Đau do bệnh ở các bộ phận khác trong cơ thể không lan lên đầu nhưng có thể gây đau đầu theo cách khác.

Đau đầu có thể là hậu quả của: (1) co kéo, căng hoặc giãn các động mạch trong hoặc ngoài hộp sọ, (2) co kéo hoặc di lệch các tĩnh mạch lớn trong sộ hoặc lớp áo ngoài của các tĩnh mạch này; (3) chèn ép, co kéo hoặc viêm các dây thần kinh sọ não hoặc gai sống; (4) co thắt chủ động hoặc tự phát, viêm cơ hoặc sang chấn cơ ở cổ hoặc ở đầu và (5) kích thích màng não hoặc tăng áp lực nội sọ. Đặc biệt là các tổn thương dạng khối u trong sọ chỉ gây đau đầu khi chúng gây biến dạng, di lệch hoặc co kéo các mạch máu lớn, các cấu trúc màng cứng hoặc các dây thần kinh vùng đáy não và đau đầu có thể xảy ra suốt thời gian dài trước khi có tăng áp lực nội sọ. Áp lực nội sọ tăng gây đau đầu vùng hai bên chẩm hoặc hai bên trán và giảm đi nhanh chóng

khi chọc dịch não tủy hoặc áp lực dịch não tủy giảm xuống.

Giãn các *động mạch* thái dương trong hoặc ngoài sọ và căng giãn các cấu trúc nhậy cảm bao quanh chúng được coi là cơ chế chủ yếu của đa số trường hợp đau nửa đầu. Các động mạch ngoài sọ, động mạch thái dương hoặc các động mạch vùng chẩm khi bị ảnh hưởng trong bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ (viêm động mạch đầu hay "thái dương") một bệnh thường gây phiền phức với những người trên 50 tuổi, làm đau nhức nhối âm ỉ, lúc đầu khu trú và về sau lan tỏa hơn. Đặc điểm loại này là đau kéo dài hàng tuần hàng tháng. Điều lạ là động mạch bị tổn thương không phải lúc nào cũng nhậy cảm với thao tác đè, ấn nhưng khi cắt vào động mạch như sinh thiết lại có thể làm giảm đau (xem chương 269). Huyết khối do xơ vữa tiến triển ở các động mạch não giữa, não trước và động mạch cánh tay đôi khi gây đau vùng trán hoặc thái dương. Huyết khối động mạch gai sống gây đau sau tai còn huyết khối động mạch gây đau lan tới chẩm và đôi khi tới tận trán.

Khi viêm hoặc tắc các xoang cạnh mũi người bệnh thường cảm thấy đau trên xoang hoặc đau trong trán. Đối với xoang sàng và xoang bướm, đau khu trú quanh một hoặc hai bên mắt hoặc đau trên đỉnh đầu. Thường thì có tăng cảm ứng vùng da tương ứng, đau có hai đặc tính sau: (1) khi đang đau nhói, ép động mạch cảnh cùng bên làm hết đau hoàn toàn, (2) đau có xu hướng tái phát và giảm đi trong cùng một khoảng thời gian vài giờ, nghĩa là lúc thức dậy đau biến mất dần ở tư thế đứng nhưng rồi lại xuất hiện vào cuối buổi sáng. Người ta cho rằng mối liên quan với thời gian kiểu này cho những thông tin liên quan tới cơ chế đau. Ban đêm các xoang bị căng ứ gây đau lúc sáng sớm. Lúc thức dậy, tư thế thẳng đứng làm các xoang được dẫn lưu nên đỡ đau. Cúi, xì mũi, lắc đầu khiến đau tăng lên còn các thuốc giống giao cảm như phenylephrin làm giảm xung huyết, bớt phù nề thì làm đỡ đau. Đau do các xoang có thể vẫn tồn tại sau khi dịch mủ đã hết. Có lẽ do tắc kéo dài các lỗ dẫn lưu nên tạo ra một tác dụng hút như chân không lên thành xoang (*đau đầu do xoang kiểu chân không*). Đau giảm khi thông khí hồi phục. Khi bay trên không, cả đau tai lẫn đau xoang đều xuất hiện lúc hạ cánh là lúc áp lực tương đối trong tạng bị tắc giảm xuống.

Đau đầu có nguồn gốc từ *mắt* thường khu trú ngay trong hố mắt và trán hoặc vùng thái dương, có đặc điểm là chói thường xuyên, xảy ra khi phải làm những việc đòi hỏi nhìn tập trung kéo dài. Mất cân xứng các cơ vận nhãn, viễn thị, loạn thị, hội tụ và điều tiết kém đều có thể gây co cứng kéo dài các cơ quanh nhãn cầu, các cơ vùng trán, vùng thái dương thậm chí cả các cơ vùng chẩm nữa.Tăng nhãn áp do glaucoma cấp tính hay viêm mống mắt thể mi gây đau nhói thường xuyên trong mắt. Khi đau dữ dội, có thể lan đến tận vùng phân bố nhánh mắt của dây tam thoa. Đau do liệt dây thần kinh sọ não số III trong bệnh đái tháo đường, phình động mạch trong sọ, u tuyến yên, tắc tĩnh mạch xoang hang và hội chứng cận tam thoa Reader thường lan đến mắt.

Đau đầu do các bệnh dây chằng, cơ và các khớp mỏm ở phần trên cột sống thường lan đến tận vùng chẩm, vùng trên cổ và rất khó phân biệt với đau đầu do cứng cơ là loại hay gặp hơn. Các loại đau nói trên đặc biệt hay gặp ở những người già hay trung niên bị bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc thoái hóa đốt sống cổ và cũng có xu hướng xuất hiện sau khi bị đánh vào cổ bằng roi. Nếu đau do khớp hoặc bao hoạt dịch các cử động đầu tiên sau một vài giờ bất động gây đau và cứng khớp. Trong thực tế, khi có đau do vận động chủ động hoặc thụ động cột sống phải nghĩ tới bệnh cột sống hay bệnh nào đó của các cấu trúc vận động. Đau do viêm các sợi cơ mà chúng có là sờ thấy những nốt nhỏ hơi đau ở chỗ bám vào xương sọ của các cơ cổ hoặc các cơ khác còn chưa rõ lý do. Không có các chứng cứ bệnh lý nào về bản chất của các tổn thương sờ được không rõ ràng này và cũng không chắc là đau nẩy sinh ra từ đó. Có thể chỉ là sự biểu hiện của cảm ứng trong sâu ở nơi đau lan đến hoặc do co cứng bảo vệ tự phát. Đặc điểm loại này là đau đều đều (không chói) và lan từ vùng nọ tới vùng kia. Lạnh hoặc gió lùa có thể khiến đau tăng lên. Dù đôi khi đau nặng nhưng ít khi làm mất ngủ. Xoa bóp và chườm nóng có thể làm giảm đau trong nhiều trường hợp nhưng cũng có thể có những tác động khác khó lường trước.

Đau đầu do kích thích màng não (nhiễm trùng hay xuất huyết) khởi phát đột ngột, dữ dội, liên tục, lan rộng và nằm trong sâu, đặc biệt tập trung ở đáy sọ

và kèm theo cứng gáy khi gập về phía trước. Nguyên nhân chính gây đau có thể là do căng giãn và xung huyết các mạch máu màng não vùng bị viêm. Đau đầu do chọc tủy sống, có đặc điểm là đau hai bên trán hay chẩm, xuất hiện đột ngột vài phút sau khi nâng ngồi dậy từ tư thế nằm co và giảm đi sau khi nằm xuống vài phút. Nguyên nhân là do dịch não tủy thoát ra vùng thắt lưng qua lỗ chọc dò. Áp lực dịch não tủy thường thấp nên đau đầu sẽ tăng lên khi bị ấn vào các tĩnh mạch cổ làm tăng áp lực dịch não tủy, còn khi dùng một ngón tay ấn vào động mạch cảnh thì không bị ảnh hưởng gì. Có lẽ ở tư thế thẳng đứng, áp lực âm tính trong hộp sọ và thấp trong tủy sống làm di chuyển phần cuối của não gây co kéo các dây chằng và các xoang màng cứng. Vì vậy có thể hiểu tại sao khi chọc dịch não tủy từ các bể chứa lại không gây đau đầu. Ngay khi thôi thoát dịch não tủy và áp lực dịch não tủy bình thường trở lại (thường từ vài ngày đến 1 tuần) đau sẽ hết. Đau đầu do áp lực thấp "tự phát" có thể gặp sau hắt hơi hay ráng sức, có lẽ do rách màng nhện tủy sống dọc một rễ thần kinh nào đó.

Cơ chế đau nhói hoặc đau liên tục ở vùng chẩm, vùng trán hoặc toàn bộ đầu trong các bệnh sốt có lẽ do nguyên nhân mạch máu. Loại này rất giống kiểu đau do histamin ở chỗ dịu đi một bên khi ép vào động mạch cảnh và dịu cả hai bên khi ấn vào tĩnh mạch cảnh hoặc tiêm dung dịch muối vào khoang dưới nhện. Đau dội lên khi lắc đầu. Hình như đau là do các mạch máu màng não đập quá mạnh và do kéo căng các cấu trúc nhậy cảm đau ở đáy não. Tuy vậy, trong một số trường hợp, đau giảm đi khi đè vào các động mạch thái dương và trong những trường hợp khác như trong chứng đau nửa đầu, đau một phần sinh ra từ các thành mạch máu ngoài sọ.

Cái gọi là *đau đầu do căng thẳng* ở những người hay lo lắng và âu sầu là do co mạn tính các cơ cổ và cơ đầu. Sự phối hợp giữa đau đầu do mạch máu và do căng thẳng làm phát sinh loại đau đầu hỗn hợp rất hay gặp ở nhiều người bệnh.

CÁC THỂ LÂM SÀNG CHỦ YẾU CỦA ĐAU ĐẦU

Đau đầu do thiên đầu thống (glaucoma), viêm xoang, viêm màng não mủ, u não thường không khó chẩn đoán và sẽ được lý giải đầy đủ hơn khi mô tả các bệnh đó trong các chương khác. Chính các thể đau đầu mạn tính, tái phát và không có các triệu chứng quan trọng của bệnh nào đó kèm theo mới khiến thầy thuốc phải đương đầu với một trong những vấn đề khó khăn nhất trong y học. Những lúc ấy, cần xem xét những kiểu đau đầu sẽ được mô tả sau đây:

Chứng đau nửa đầu

Thuật ngữ này nói tới những trường hợp đau nhức nhối nửa đầu nửa mặt có chu kỳ có kèm theo buồn nôn và nôn thường xảy ra ở lứa tuổi thiếu niên, tuổi đang trưởng thành hay tuổi còn trẻ, tái phát thưa và nhẹ dần khi đứng tuổi. Bệnh này rất phổ biến, với tần suất từ 20 đến 30 phần trăm dân số. Nữ giới mắc bệnh nhiều hơn nam giới 3 lần. Đau đầu có xu hướng dễ xuất hiện trong giai đoạn căng thẳng tiền kinh, khi bị ứ nước và giảm đi trong thời kỳ có thai. Trong tiền sử, hơn 60 phần trăm bệnh nhân có người mắc bệnh trong gia đình.

Đau nửa đầu hay đau đầu do mạch máu có bốn thể lâm sàng sau: (1) Đau nửa đầu cổ điển; (2) Đau nửa đầu thông thường; (3) Đau nửa đầu phức tạp; (4) Đau đầu từng đợt.

Đau nửa đầu cổ điển Tiền triệu là những triệu chứng thần kinh nổi bật như đom đóm mắt, những đường dích dắc lóa mắt những phổ nhãn trường tăng cường, sợ ánh sáng, các điểm mù lan rộng hoặc chóng mặt và ù tai. Cơn đau nửa đầu cổ điển có thể biết trước được hàng giờ nhờ các triệu chứng báo trước, thông thường nhất là cảm giác phấn chấn, hoạt động quá mức, khát nước, thèm đồ ngọt hoặc ngủ gà ngủ gật. Nhiều khi lại thể hiện bằng những rối loạn tâm lý như trì trệ, cảm giác sợ điều không may đang đến, chán nản, nhưng nhiều khi cũng có thể không hề có triệu chứng gì báo trước. Rối loạn thị giác mở đầu cơn, tiếp đến là bán manh cùng bên, đôi khi cả hai bên và thậm chí có thể mù hoàn toàn.

Đau nửa đầu thông thường: đau đầu xảy ra không có triệu chứng gì báo trước. Thường có buồn nôn, đôi khi nôn thực sự và bán manh thái dương nhưng không có triệu chứng về thần kinh.

Cả hai loại đau đầu này đều đáp ứng tốt với các chế phẩm cựa gà nếu được chữa sớm. Trên 50% số bệnh nhân có người thân trong gia đình cũng bị

bệnh này khiến nghĩ đến khả năng nó là một bệnh di truyền.

Đau nửa đầu phức tạp được nói đến trong những trường hợp đau đầu có triệu chứng thần kinh trước hoặc cùng lúc với đau đầu. Có thể có cảm giác tê bì hoặc kiến bò ở môi, ở mặt, tay, chân một bên, đôi khi có kèm rối loạn thất ngôn. Có thể yếu hoặc liệt chân tay một bên như trong xuất huyết não. Tê và yếu lan dần từ phần nọ tới phần kia của cơ thể trong vòng vài phút. Thường bệnh hồi phục hoàn toàn nhưng cũng có thể để lại di chứng như bán manh (do tổn thương khu vực động mạch não sau), liệt hoặc mất cảm giác nửa người (do tổn thương vùng động mạch não giữa) hoặc liệt vận nhãn (do tổn thương dây) thần sinh sọ não số 3. Nhiều hội chứng thần kinh khác có thể gặp trong đau nửa đầu phức tạp. Bickerstaff trước hết lưu ý tới cơn đau nửa đầu đáy não sắp xuất hiện. Trong chứng này thường thấy rối loạn thị giác và dị cảm ở hai bên, tiếp đến là lú lẫn, sững sờ, đôi khi hôn mê, cơn hung tính, chóng mặt, nhìn đôi, loạn vận ngôn. Hội chứng đầy đủ thường hiếm gặp, trong khi đối với trẻ em, khoảng 30% trẻ bị đau nửa đầu có hội chứng đáy não không hoàn toàn. Người ta nghĩ rằng chứng liệt nửa người luân phiên ở trẻ em cũng là do hội chứng này nhưng cũng có thể do tổn thương luân phiên các động mạch não giữa.

Người ta còn nhận thấy các hội chứng thần kinh có thể xuất hiện do đau nửa đầu loại không đau đầu. Ở trẻ em, đau bụng và nôn nhiều khi có tính chất chu kỳ và rất có thể đó là những biểu hiện đơn độc của chứng đau nửa đầu không đau đầu. Một số trường hợp chóng mặt kịch phát ở trẻ em cũng biểu hiện tương tự. Những thể *tương đương đau nửa đầu* loại này có thể biểu hiện như đau khu trú ở ngực, hố chậu hoặc các chi, các cơn sốt, rối loạn tính tình tạm thời, chóng mặt kịch phát (các thể tương đương dạng tâm thần). Hội chứng thần kinh nói trên cũng có thể xuất hiện ở một người lớn mà trước đó không biết là đã bị đau nửa đầu. Fisher gọi những thể này là *các thể phụ thuộc đau nửa đầu thoáng qua*, để phân biệt với các cơn thiếu oxy não thoáng qua.

Đau đầu từng đợt, còn được gọi là đau đầu ban đêm kịch phát, đau thần kinh dạng đau nửa đầu, đau đầu do histamin hay hội chứng Horton, ở nam giới hay gặp hơn 4 lần so với nữ giới, có đặc điểm là đau một bên hố mắt liên tục, thường xảy 2-3 giờ sau khi ngủ. Đau có xu hướng xảy ra trong giai đoạn ngủ vận động mắt nhanh. Đau dữ dội và liên tục (không nhức nhối), chảy nước mắt, tắc mũi, rồi chảy nước mũi, đôi khi co đồng tử, sụp mi, đỏ và phù má. Tất cả các biểu hiện trên kéo dài 1-2 giờ. Bệnh thường xuất hiện về đêm khoảng vài tuần đến vài tháng sau đó biến đi hoàn toàn hàng năm (vì vậy có tên *từng đợt*). Đau mất đi cũng nhanh chóng như khi nó xuất hiện. Các đợt đau lại có thể tái phát sau hàng năm, nhất là khi có các sang chấn, căng thẳng kéo dài, khi quá sức và khi có những xáo trộn tình cảm. Các cơn đau đầu thành đợt, một khi kéo dài 2-3 tuần thì có thể tái phát nhiều lần trong đời. Thường thì trong mỗi đợt, đau ở cùng một bên hố mắt. Rượu, nitroglycerin hay các thức ăn có tyramin đôi khi làm xuất hiện cơn đau. Hiếm hơn, bệnh có thể xảy ra ban ngày, không thành từng đợt mà liên miên hàng năm. Bệnh cảnh này đặc thù đến mức sự có mặt của nó có tính chất quyết định chẩn đoán, dù là với một số thầy thuốc chưa quen với bệnh này có thể nghĩ nhầm là phình động mạch cảnh, u mạch máu, u não hay viêm xoang.

Mối liên quan giữa cơn đau đầu từng đợt với đau nửa đầu vẫn chỉ là phỏng đoán. Một số trường hợp xảy ra trên cơ sở đau nửa đầu nên trước đây người ta cho là đau thần kinh dạng đau nửa đầu nhưng trong đa số các trường hợp, không bị đau nửa đầu.

CƠ CHẾ VÀ SINH LÝ BỆNH HỌC

Cho tới nay, các nhà nghiên cứu lâm sàng học vẫn chưa tìm được một lý thuyết thỏa đáng nào khả dĩ cắt nghĩa cho sinh lý bệnh học đau nửa đầu. Có một số luận điểm chắc chắn sau đây không cần bàn cãi: Các triệu chứng đau nửa đầu kết hợp chặt chẽ với những biến đổi lưu lượng máu qua não, có lẽ là thứ phát do kích thước các mạch máu; giai đoạn tiền triệu có các triệu chứng thần kinh kèm theo co thắt các tiểu động mạch và lưu lượng máu bắt đầu giảm từ phần sau não; giảm lưu lượng máu trong đau nửa đầu tiến triển với tốc độ khoảng 2mm/phút, giống như sự giảm sút lan rộng được Lence mô tả lần đầu tiên có đặc điểm là rối loạn hoạt động điện não tự lan truyền thoáng qua và tiếp đến là giảm tưới máu. Giả thuyết cho rằng đau đầu là hậu quả của giãn mạch không chắc chắn vì đo trực tiếp lưu lượng máu não trong giai đoạn đau đầu không thấy

Bảng 6-1. Các kiểu đau đầu thường gặp.

Kiểu đau.	Vị trí đau	Tuổi và giới tính	Đặc điểm lâm sàng	Cách đau trong ngày	Thay đổi trong đời	Các yếu tố gây khởi phát	Các đặc điểm kèm theo	Điều trị
Đau nửa đầu thông thường	Thái dương-trán một bên hoặc hai bên	Trẻ em, người lớn trẻ, trung niên, cả hai giới, nữ nhiều hơn nam	Đau nhức nhối và (hoặc) âm ỉ. Nặng hơn ở một bên mắt hoặc tai, nôn hoặc buồn nôn, dần thành lan tỏa	Khi thức dậy hay muộn hơn trong ngày. Kéo dài hàng giờ đến 1-2 ngày.	Khoảng cách không đều hàng tuần đến hàng tháng có xu hướng mất đi ở tuổi trung niên hoặc khi mang thai	Ánh sáng trắng, tiếng ồn, căng thẳng, rượu. Buồng tối và ngủ làm giảm đau. Nhậy cảm da đầu. Ấn đỡ đau	Nôn trong một số trường hợp	Chế phẩm cựa gà khi mới khởi phát. Phenergan khi toàn phát Inderal và Bellergal. Dự phòng bằng methylsergid
Đau nửa đầu cổ điển	Như trên	Như trên	Như trên, thường có tiền triệu thị giác	Như trên	Như trên	Như trên	Mù và ánh nhấp nháy. Tê bì một bên. Rối loạn lời nói. Chóng mặt. Lú lẫn	Như trên
Đau đầu từng đợt, đau đầu do histamin hay đau thần kinh dạng đau nửa đầu	Hố mắt. Thái dương một bên	Nam vị thành niên hay người lớn (80-90%)	Đau dữ dội , không nhức nhối	Thường về đêm 1- giờ hoặc hơn sau khi ngủ. Ít khi ban ngày	Về ban đêm trong nhiều tuần, tháng (thành đợt). Tái phát: nhiều năm sau	Đôi khi do rượu	Chảy nước mắt,. Xung huyết mắt	Chế phẩm cựa gà khi đi ngủ. Dự phòng bằng amitriptylin và carbonat liti

Bảng 6-1. Các kiểu đau đầu thường gặp. *(tiếp theo)*

Đau đầu do căng thẳng	Lan rộng	Trẻ em, vị thành niên, người lớn. Cả hai giới	Ép (không nhức), thắt. Đau chói	Liên tục, cường độ biến đổi, hàng tuần đến hàng tháng	Một hoặc nhiều đợt, hàng tháng tới hàng năm	Mệt nhọc. Căng thẳng thần kinh	Trầm cảm, nóng nảy. Lo lắng, mất ngủ	Các thuốc trấn an và chống trầm cảm
Kích thích màng não (viêm màng não, xuất huyết dưới màng nhện)	Lan rộng	Mọi lứa tuổi. Cả hai giới	Dữ dội, đau trong sâu, liên tục, đau đến nhiều vùng cổ	Kéo dài nhiều ngày đến 1 tuần hoặc hơn	Một đợt đơn độc	Không	Cổ cứng khi gập trước. Có dấu hiệu Kernig và Brudzinski	Xem ở mục viêm màng não và xuất huyết não
U não	Xem mục này	Mọi tuổi, cả hai giới	Cường độ thay đổi. Làm thức bệnh nhân. Đau liên tục	Kéo dài hàng phút đến hàng giờ. Mức độ nặng dần	Một lần trong đời người. Hàng tuần hàng tháng	Không. Đôi khi tư thế	Phù gai thị Nôn Tinh thần chậm chạp	Corticoid, Manitol, Glycerol. Điều trị u
Viêm động mạch thái dương	Một bên thái dương hoặc chẩm	Trên 50 tuổi cả hai giới	Đau rát dai dẳng. Đau chói	Liên tục hoặc ngắt quãng	Dai dẳng từ nhiều tuần đến một vài tháng	Da đầu nhạy cảm. Đau các động mạch	Mù từng lúc hoặc thường xuyên. Đau cơ do thấp. Sốt	Liệu pháp corticoid

giảm một cách có ý nghĩa. Trong các nghiên cứu của mình, Lauritzen cùng cộng sự công bố rằng đo lưu lượng máu não từng vùng bằng Xenon 133 thấy rõ những vùng vỏ não giảm thể tích máu trong cơn đau nửa đầu và giảm phản ứng tính với khí cacbonic khiến người ta nghĩ đến một bất thường nào đó trong các đáp ứng của mạch máu. Giữa các đợt, không thấy rối loạn điều hòa tuần hoàn não ở những bệnh nhân này. Người ta vẫn chưa biết rõ những yếu tố nào gây ra biến đổi lưu lượng máu não. Có hai giả thuyết về nguyên nhân gây đau nửa đầu như sau: giả thuyết thứ nhất cho rằng một rối loạn thần kinh mạch máu của hệ thần kinh trung ương đã khởi động những rối loạn về điều hòa vận mạch. Các triệu chứng báo hiệu những thay đổi về tính cách, sự thèm ăn và khát làm một số người nghĩ đến một sự rối loạn tại hạ khâu não trung tâm có thể là nguyên nhân gây bệnh. Giả thuyết thứ hai coi đau nửa đầu là một rối loạn điều hòa chuyển hóa toàn thân thành cơn do ảnh hưởng của những sự kiện trong lòng mạch liên quan tới những thay đổi chuyển hóa serotonin. Nồng độ serotonin tiểu cầu thay đổi, thường giảm rõ trong cơn đau nửa đầu, tiếp đến là tăng bài tiết serotonin và acid 5-hydroxyindoleacetic là những chứng cớ hậu thuẫn cho luận điểm cho rằng đau nửa đầu là một rối loạn toàn thân.

Những quan sát thấy rằng seserpin, một chất gây khởi động sự giải phóng serotonin gây đau nửa đầu ở một số người bệnh và các thuốc kháng serotonin như methylsergid có tác dụng nhất định trong điều trị cũng hậu thuẫn thêm luận điểm về vai trò serotonin. Tuy vậy thật khó hiểu tại sao serotonin, một chất ít có tác dụng trực tiếp lên sự co mạch khi thay đổi nồng độ trong lòng mạch lại có thể gây ra những biến đổi trong chứng đau nửa đầu. Lance coi cơ chế sinh đau nửa đầu có liên quan đến những thay đổi các chất trung gian dẫn truyền thần kinh loại chuỗi peptit hay amin có hoạt tính sinh học trong hệ thần kinh trung ương kết hợp hoặc đi đôi với các phản ứng giải phóng tiểu cầu. Nhiều nghiên cứu gần đây tập trung vào các chất trung gian dẫn truyền thần kinh được tìm thấy trong các sợi thần kinh phân bố tại các mạch máu não. Moskowitz phát hiện thấy các mạch máu não có phân bố các sợi thần kinh chứa chất P, một peptit có vai trò quan trọng trong dẫn truyền cảm giác đau (xem chương 3) và cũng có thể có khả năng gây các phản ứng ở mô cục bộ giống viêm. Những peptit thần kinh khác tìm được trong mạch máu não và đã được biết là có ảnh hưởng đến trương lực thành mạch gồm: peptit ruột hoạt tính, neurotensin và chuỗi peptit có hoạt tính thần kinh Y (neuropeptid Y).

Vẫn còn bàn cãi không ngừng về các yếu tố phát động cơn đau nửa đầu. Các yếu tố do ăn uống có vẻ quan trọng đối với một số bệnh nhân. Monro và cộng sự nhận thấy có hiện tượng dị ứng với sữa và các sản phẩm từ lúa mì ở những người bị đau nửa đầu nặng khó chữa. Nhiều người bệnh biết tránh rượu (nhất là rượu vang đỏ), sôcôla, cà phê, trà hoặc những thứ khác có các thành phần với hoạt tính dược học cao. Chưa biết cơ chế gây bệnh của các chất này ra sao. Một số người bệnh cho là tiếp xúc với ánh nắng, sự gắng sức hay căng thẳng và uống các thuốc tránh thai cũng làm tăng tần số và mức độ nặng của các cơn đau nửa đầu.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Đau nửa đầu cổ điển thường không khó chẩn đoán. Các khó khăn thường nảy sinh từ hai lí do: (1) không biết đến sự xuất hiện rõ dần các hội chứng thần kinh có nguồn gốc là đau nửa đầu; (2) không đánh giá được liệu rối loạn thần kinh có xảy ra khi không đau đầu không?

Các triệu chứng thần kinh trong hội chứng đau nửa đầu có thể giống động kinh cục bộ, hình ảnh lâm sàng của một dạng mạch máu não như u mạch hoặc phình mạch và các bệnh mạch máu khác như cơn đột quỵ tắc mạch hoặc huyết khối. Nhịp độ các triệu chứng thần kinh trong đau nửa đầu còn quan trọng hơn cả các đặc điểm của chúng vì giúp ta phân biệt chắc chắn với động kinh. Biểu hiện lâm sàng của tiền triệu thoáng qua (linh giác) trong động kinh chỉ xuất hiện trong vài giây vì nó phụ thuộc vào sự lan truyền hưng phấn tế bào thần kinh, trái ngược với sự tiến triển từ từ trong đau nửa đầu mà bản chất là do ức chế sự lan truyền của mô thần kinh. Tuy nhiên, nhiều khi những giai đoạn hôn mê có biến đổi bất thường điện não đồ có thể do đau nửa đầu hoặc động kinh. Hơn nữa, sau cơn co giật cũng có thể bị đau đầu lan tỏa.

Đau nửa đầu có liệt thị giác khiến nghĩ tới phình

mạch cảnh và vì vậy cần chụp động mạch để loại trừ bệnh này. Dù nhiều người cho rằng các dị dạng mạch máu có thể gây đau nửa đầu xảy ra cố định trên cùng một bên đầu (không giống đau nửa đầu) nhưng với số lượng nghiên cứu lớn hơn người ta thấy những trường hợp như vậy rất hiếm gặp. Động kinh cục bộ, đau đầu dai dẳng, cứng gáy, dịch não tủy có máu, thương tổn thần kinh kéo dài và có tiếng thổi ở đầu khiến ta hướng tới chẩn đoán đau đầu kiểu mạch máu do u mạch hay phình mạch. Chỉ trong giai đoạn đầu khi mới có triệu chứng duy nhất là đau đầu nhức nhối có chu kỳ thì những thương tổn này mới bị nhầm với đau nửa đầu thực sự.

Đau đầu do căng thẳng

Đau đầu do căng thẳng bao giờ cũng đau cả hai bên, thường từ đỉnh lan rộng ra. Hay gặp khu trú hai bên trán hoặc ở vùng chẩm gáy. Dù người bệnh mô tả cảm giác như đau nhưng hỏi kỹ sẽ phát hiện cảm giác khác như đầy đầy, thắt hoặc tức (đầu như bị quấn băng hoặc kẹp êtô) và những đợt đau chói chồng lên các cảm giác đó. Loại đau này thường khởi phát từ từ hơn trong đau nửa đầu và nhiều khi được mô tả giống đau chói kiểu "mạch máu". Đau có thể xảy ra cấp tính khi bị những bức bách tình cảm, lo lắng quá mức và thường kéo dài hàng giờ, thậm chí 1-2 ngày. Thường gặp hơn nữa là các cơn đau kéo dài, không thuyên giảm, hàng tuần, hàng tháng. Trên thực tế, đây là loại đau đầu duy nhất biểu hiện tính riêng biệt là đau liên tục suốt ngày đêm trong một thời kỳ dài. Dù có thể vẫn ngủ được những mỗi khi thức dậy bệnh nhân lại bị đau đầu tiếp.

Một nét đặc trưng chung là các thuốc giảm đau trương đối ít có tác dụng làm dịu cơn đau. Trái với đau nửa đầu là loại đau có chu kỳ và kéo dài gần như cả đời nhưng có xu hướng giảm dần khi lớn, đau đầu do căng thẳng hay xảy ra ở lứa tuổi trung niên và có thể liên tục kéo dài trong nhiều năm.

Có lẽ căn nguyên của đau loại này không phải do cơ vì nghiên cứu điện cơ đồ không thấy thay đổi gì ở các cơ cổ, cơ trán. Mặt khác, 50% số người bệnh thấy đau đầu xuất hiện sau khi uống amylnitrit là một chất gây giãn mạch làm người ta nghĩ rằng mạch máu có góp phần gây đau. Histamin cũng có thể gây đau đầu ở những người bệnh này. Kinh nghiệm cũng cho thấy đau đầu do căng thẳng và đau nửa đầu có thể đồng thời tồn tại trên cùng một bệnh nhân nên khi điều trị cần phải chữa cả hai bệnh.

Khi nghiên cứu về tâm lí của nhóm người bị đau đầu do căng thẳng người ta thấy những triệu chứng khá nổi bật như âu sầu, lo âu và đôi khi có bệnh tưởng. Kudrow ghi nhận rằng 60% số bệnh nhân đau đầu do căng thẳng của ông có biểu hiện suy nhược thần kinh.

Đau đầu do u mạch và phình mạch

Phương diện thời gian của bất cứ cơn đau nào thuộc loại này cũng cho thấy sự khởi phát đột ngột hoặc rất cấp tính, đau đạt mức tối đa chỉ trong vòng vài phút. Các rối loạn thần kinh như: các biến đổi thị giác, tê bì một bên, yếu, thất ngôn có thể có trước hoặc xảy ra sau khi xuất hiện đau đầu và tồn tại lâu hơn cả đau đầu. Nếu xuất hiện, đau đầu thường cực kỳ dữ dội và khu trú vùng chẩm, cổ, kéo dài nhiều ngày, co cứng gáy kèm theo có tiếng thổi ở đầu hoặc cổ và có máu trong dịch não tủy là bằng chứng giúp cho chẩn đoán.

Luận điểm dị dạng mạch máu có thể gây ra đau nửa đầu có lẽ không chắc chắn. Các số liệu thống kê cho thấy, trong nhóm người bị dị dạng mạch máu, tần suất bị đau nửa đầu không cao hơn trong dân chúng nói chung. Tổn thương mạch có thể tồn tại trong một thời gian dài mà không gây đau đầu hoặc đau đầu chỉ xuất hiện nhiều năm sau so với các biểu hiện khác như động kinh, liệt nửa người.

Đau đầu do chấn thương

Đau đầu dữ dội mạn tính, liên tục hay ngắt quãng, thường kèm theo choáng váng, quay cuồng, ù tai là những triệu chứng cơ bản của hội chứng sau chấn thương. Nguyên nhân đau không biết rõ nhưng trong đại đa số các trường hợp, đó là một rối loạn thực sự không liên quan gì đến các vấn đề đền bù trong y pháp cả. Vijayan và Dreyfus đưa ra thuật ngữ đau đầu rối loạn tự chủ sau chấn thương để mô tả những trường hợp đau đầu một bên nhức nhối dữ dội có tính chu kỳ, giãn đồng tử cùng bên và đổ mồ hôi mặt thái quá. Tình trạng này xảy ra sau khi bị chấn thương ở cổ, vùng bao trong của động mạch cảnh. Người ta nghĩ là do sự chi phối thần kinh giao cảm ở đầu bị ức chế và cũng đã có những bằng chứng

lâm sàng học cũng như được học về rối loạn chức năng giao cảm (xem chương 344).

Đau đầu chóng mặt với cường độ giao động kèm theo ngủ gà, đờ đẫn, hôn mê và bại nửa người là những biểu hiện lâm sàng thường thấy trong khối tụ máu dưới màng cứng mạn tính. Chấn thương sọ não nhiều khi có thể rất nhẹ đến nỗi bệnh nhân và người nhà đều đã quên. Đau đầu thường ở trong sâu, bền vững, một bên hay lan tỏa và đáp ứng với các thuốc giảm đau thông thường. Hình ảnh cơn đau đầu điển hình và các triệu chứng khác là một bệnh cảnh có tần số và độ nặng tăng dần trong nhiều tuần nhiều tháng. Chẩn đoán dựa trên kết quả chụp cắt lớp có máy vi tính trợ giúp (viết tắt là CT) và chụp động mạch (xem chương 344).

Đau đầu trong u não

Đau đầu là triệu chứng nổi bật trong u não. Không may là đặc điểm đau không có nét đặc hiệu. Thường đau sâu, không nhức (hoặc có thể nhức), chói hoặc như muốn nổ tung. Các cơn kéo dài từ một vài phút đến 1 giờ hoặc hơn nữa. Có thể có một hoặc nhiều cơn mỗi ngày. Vận động và nhất là thay đổi vị trí đầu có thể gây đau, nghỉ ngơi tại giường làm giảm tần số các cơn đau. Thức giấc trong đêm do đau dù điển hình nhưng không có giá trị chẩn đoán. Nôn vọt bất ngờ có thể làm dịu đau ở giai đoạn muộn, khi u phát triển thì đau trở nên dày hơn và nặng hơn, có khi gần như đau liên tục cho đến khi chết. Khi đau một bên, 9/10 số bệnh nhân đau cùng bên với u. Đau trên lều thường gây đau phía trước đến ngang chu vi tai trong. U hố sau gây đau phía sau đường ranh giới trên. Đau đầu một bên lan rộng dần thành đau hai bên trán hoặc hai bên chẩm chứng tỏ tăng áp lực nội sọ đang tiến triển.

Đau đầu liên quan đến các bệnh nội khoa

Những thầy thuốc có kinh nghiệm đều biết rằng trong nhiều bệnh, đau đầu là triệu chứng chủ yếu như trong sốt do mọi nguyên nhân, tiếp xúc với cacbon monoxyt (CO), bệnh phổi mạn tính có tăng thán khí (thường gây đau đầu về đêm), suy tuyến giáp, hội chứng Cushing, cắt thuốc corticoid, tiếp xúc với nitrit hay chế phẩm cựa gà kéo dài, đôi khi cả trong bệnh Addison, u thượng thận tăng tiết aldosteron, dùng thuốc tránh thai, tăng huyết áp cấp tính do khối u tế bào ưa crôm và thiếu máu cấp tính huyết sắc tố thấp dưới 10g. Tăng huyết áp bản thân nó ít khi gây đau đầu.

Các kiểu đau đầu bất thường

Đau sắc như dao đâm trong đầu (đau như búa bổ) kéo dài 1-2 giây không có ý nghĩa lâm sàng. Kiểu đau như vậy thấy ở 3% số người bình thường và 46% số người bị đau nửa đầu. Thường thì người bệnh thấy đau vùng thái dương hoặc tại hố mắt.

Đau đầu do ho hoặc do gắng sức hay đau đầu do cúi xảy ra sau động tác gây đau vài giây, kéo dài 1-2 phút. Thường thì không có lý do rõ ràng nhưng đôi khi đau xảy ra ở người bị các dị dạng động tĩnh mạch, bị bệnh Paget xương sọ, dị dạng kiểu Arnold-Chiari hoặc khối u trong sọ. Trong số 103 người bệnh loại này được Rooke theo dõi từ 3 năm trở lên, chỉ thấy ở 10 người xuất hiện các triệu chứng thần kinh. Cơ chế loại đau này có thể là do căng tĩnh mạch vì ấn mạch cổ làm xuất hiện đau đầu ở một số bệnh nhân của chúng tôi. Lance đã mô tả một loại đau đầu lan tỏa, xuất hiện đột ngột khi giao hợp, thường là vào lúc cực khoái. Đau đầu sẽ kéo dài từ hàng phút đến hàng giờ. Trong 21 bệnh nhân loại này của ông, đa số là nam giới.

Đau đầu trong chứng tím đỏ là đau nhức nhối toàn bộ đầu, hiếm gặp. Thường có đỏ ửng ở mặt và ở tay, tê ngón tay (chứng đau đỏ đầu chi). Tình trạng này thường thấy kết hợp với: (a) tăng tế bào bón (các mô bị thâm nhiễm các tế bào bón, là loại tế bào sản xuất histamin, heparin và serotonin; (b) các ung thư dạng biểu mô; (c) một số khối u tiểu đảo tụy; (d) khối u tế bào ưa crôm.

ĐAU ĐẦU VÀ ĐAU MẶT

Các chứng đau thần kinh mặt được bàn ở chương 352 (xem bảng 6-2).

TIẾP CẬN VỚI NGƯỜI BỆNH ĐAU ĐẦU

Rõ ràng là có những khả năng rất khác nhau giữa một người bệnh đến khám lần đầu vì đau đầu dữ dội với một người bệnh đã bị đau đầu tái phát nhiều lần trong nhiều năm. Cơ may phát hiện nguyên nhân trong trường hợp đầu lớn hơn trường hợp sau rất nhiều. Nhưng ở những người ấy, các bệnh chính (viêm màng não, xuất huyết não, tụ máu dưới hoặc ngoài màng cứng, thiên đầu thống, viêm xoang mũi) thường nặng hơn. Nói chung, đau đầu nặng liên tục

Bảng 6-2. Các kiểu đau mặt

Kiểu đau	Nơi đau	Đặc điểm lâm sàng	Các yếu tố tăng, giảm	Bệnh	Điều trị
Đau thần kinh tam thoa (tic đau)	Nhánh 2 đến nhánh 3 dây tam thoa. Một bên	Nam/Nữ: 1/3 Trên 50 tuổi Kịch phát 10-30 giây đau như đâm, rát Khởi phát các điểm Đau ngắt quãng Không liệt vận động và cảm giác	Sờ mặt Nhai Mỉm cười Nói Xì mũi	Vô căn Nếu ở người trẻ xơ cứng rải rác một hay hai bên Dị dạng mạch máu U dây thần kinh Số V	Carbamazepin (Tegretol) Phonytoin Diệt hạch bằng tia X quang.
Đau thần kinh mặt không điển hình	Một hoặc hai bên	Hay ở phụ nữ 30-50 tuổi. Đau liên tục không chịu nổi Chủ yếu vùng hàm	Không	Tình trạng lo sợ hay trầm cảm. Hysteria Vô căn	Các thuốc chống trầm cảm và trấn an
Đau thần kinh trên dưới ổ mắt, mi, bướm khẩu cái	Đau mắt má, tai cổ một bên	Đau chói, dai dẳng	Đôi khi tắc mũi	Vô căn Bệnh xoang cạnh mũi	Các thuốc chống tắc mũi Tiêm hoặc cắt dây thần kinh
Đau thần kinh sau bệnh Zona	Một bên Nhánh bất kỳ của dây số V	Tiền sử bị bệnh Zona Đau chói, rát Đau như từng nhát đâm. Loạn cảm giác Mất cảm giác nhẹ Có các sẹo trên da	Tiếp xúc Vận động	Bệnh Zona	Carbamazepin, phenytrin và các thuốc chống trầm cảm.
Hội chứng Costen	Một bên gần các khớp thái dương - hàm	Phụ nữ lớn tuổi Đau chói nặng, tăng khi nhai. Đau trên khớp cắn bị lệch	Nhai Ấn lên khớp thái dương - hàm	Rụng răng Viêm khớp dạng thấp	Tập cắn đúng hoặc phẫu thuật
Hội chứng Tolora- Hunt	Một bên chủ yếu ở hố mắt	Đau chói dữ dội kèm liệt vận nhãn Đồng tử không đều Mất cảm giác	Không	Viêm động mạch Các bệnh u hạt lan tỏa?	Corticoid
Hội chứng cận tam thoa của Raeder	Một bên Vùng thái dương trán và hàm trên	Đau sắc chói dữ dội Đồng tử không đều Mất cảm giác	Không	Các bệnh u Các bệnh u hạt lan tỏa Bị thương	Tùy thuộc loại tổn thương.

có cứng cổ và sốt thường là viêm màng não, còn nếu không có sốt thì thường là do xuất huyết dưới màng nhện. Chọc dò tủy sống là bắt buộc trong những trường hợp trên. Đau đầu cấp tính liên tục, kéo dài hàng giờ hàng ngày có thể gặp trong các bệnh nhiễm trùng toàn thân như cúm (tình trạng sốt) hoặc một biểu hiện của tình trạng căng thẳng cấp tính. Nếu một bệnh bị sốt mà không cứng cổ thì có thể hoãn chọc dò tủy sống. Cơn đau đầu tiên của chứng đau nửa đầu cũng có thể xuất hiện kiểu này nhưng dĩ nhiên là không có sốt.

Khi tìm nguyên nhân đau đầu tái phát phải thăm tình trạng của hệ tim mạch và thận như đo huyết áp và xét nghiệm nước tiểu, soi đáy mắt, đo nhãn áp và đo khúc xạ, tình trạng các xoang bằng phương pháp soi qua và chụp Rơnghen, tình trạng động mạch sọ qua sờ (và cả sinh thiết), tình trạng của các đốt sống cổ qua tác dụng của vận động thụ động và chụp Rơnghen, tình trạng của hệ thần kinh bằng khám thần kinh và tình trạng chức năng tâm thần qua đánh giá tình trạng tâm thần.

Tăng huyết áp thường gặp trong nhân dân và thường không phải là nguyên nhân gây đau đầu tái phát. Tăng huyết áp nặng có huyết áp tâm trương trên 100mmHg có thể gây đau đầu. Nếu cơn đau đầu nặng và dày, cần xem xét các khả năng như lo âu, tình trạng căng thẳng hoặc hội chứng đau nửa đầu thông thường.

Người ở tuổi đang trưởng thành bị đau đầu vùng trán hàng ngày thể hiện một vấn đề đặc biệt. Thường không có mối liên quan rõ ràng giữa đau đầu và căng mắt và việc chữa các tật khúc xạ bằng các kính mắt làm đau đầu. Lo âu và căng thẳng có thể là các yếu tố góp phần trong những trường hợp này những khó có thể chắc chắn là nguyên nhân. Một số trường hợp đau đầu dai dẳng nhất không giải thích được buộc phải tiến hành hàng loạt thăm dò chẩn đoán khối u, cuối cùng lại hóa ra là có liên quan với tình trạng trầm cảm nội sinh. Cũng sẽ làm ta bối rối nếu là một người lớn trong tình trạng ủ rũ hoặc căng thẳng và nói than phiền chủ yếu của họ là đau đầu, hoặc một người bị đau nửa đầu lúc lớn tuổi hay lúc bắt đầu tắt kinh có đau đầu hàng ngày. Trong những tình huống này, cần xem xét tình trạng tâm thần theo cách được gợi ý trong các chương 11 và 23 để tìm các dấu hiệu lo âu trầm cảm hoặc bệnh tưởng.

Đặc điểm đau và sự dai dẳng khiến ta nghĩ tới khả năng bệnh tâm thần. Đôi khi hỏi trực tiếp bệnh nhân ý kiến của họ về đau đầu có thể cho thấy có mối nghi ngờ và nỗi lo sợ bị u não. Các thuốc chống trầm cảm được dùng như một thử nghiệm theo kinh nghiệm có thể làm dịu đau đầu và vì vậy làm rõ chẩn đoán.

Loại bệnh nhân đáng ngại nhất là những người bị đau đầu tăng dần cả về tần số lẫn cường độ trong thời gian hàng tháng đến hàng năm. Vì tổn thương não choán chỗ bên trong sọ não (u não, áp xe não, tụ máu dưới màng cứng) là những khả năng chủ yếu nên phải tiến hành khám thần kinh đầy đủ, kể cả việc quan sát kỹ đĩa thị giác khi soi đáy mắt, chụp cắt lớp CT và ghi điện não đồ.

Bất cứ bệnh nhân nào trên 50 đến 55 tuổi có đau đầu kéo dài vài ngày hay hàng tuần đều phải nghĩ đến khả năng bị viêm động mạch ở đầu (xem chương 269). Tần suất chung của bệnh này ở người trên 50 tuổi là 1/170 còn tần suất đau nhiều cơ do bệnh thấp trong cùng nhóm bệnh nhân này là 1/200. Nữ hay bị bệnh hơn nam (4:1) và thường có bệnh đau nhiều cơ do bệnh thấp đi kèm trong 25% số các trường hợp viêm động mạch ở đầu. Trong khi đó, 50% số bệnh nhân đau nhiều cơ do bệnh thấp lại có kèm viêm động mạch ở đầu. Có thể có tăng tốc độ lắng máu, sốt và thiếu máu, các dấu hiệu như động mạch thái dương dày lên và đau; đau cách hồi các cơ hàm do tổn thương động mạch ở mặt là rất quan trọng. Bệnh có thể gây mù hoặc liệt vận nhãn nhưng ít khi dính líu tới các động mạch trong sọ. Kết quả sinh thiết động mạch và sự đáp ứng với liệu pháp corticoid cho phép chẩn đoán bệnh.

ĐIỀU TRỊ

Những bước quan trọng nhất trong điều trị đau đầu là các biện pháp phát hiện và loại bỏ các bệnh chính hoặc các rối loạn chức năng.

Đối với *đau đầu hàng ngày thông thường* do mệt mỏi, do sang chấn cấp tính hoặc dùng quá nhiều rượu, thuốc lá, thầy thuốc cần khuyên người bệnh tránh hoạt động nặng hoặc tránh các tác nhân gây hại và điều trị triệu chứng bằng aspirin 0,6g hay acetaminophen 0,6g, 6-8 giờ một lần. Các trường hợp đau đầu mạn tính do đau nửa đầu thông thường hay do căng thẳng thường khó điều trị hơn nhiều.

Các thuốc giảm đau có thể làm dịu nhưng không cắt được đau. Bệnh nhân thường tự uống 4-8 viên mỗi ngày trong nhiều năm dù biết tác dụng rất hạn chế. Đau đầu loại này thường đáp ứng với amitriptylin liều tăng dần từ 100 đến 150mg, uống 1 lần khi đi ngủ. *Đau đầu trước kỳ kinh,* nếu gây phiền phức nhiều, có thể cho một phức hợp lợi tiểu một tuần trước khi thấy kinh, cùng với hỗn hợp thuốc an thần giảm đau nhẹ (aspirin hoặc acetaminophen 0,6g và barbiturat). Nếu đau đầu dữ dội làm mất khả năng làm việc cần phải điều trị như đau nửa đầu thông thường.

Đau nửa đầu có thể chẳng cần điều trị gì ngoài việc giải thích cho bệnh nhân bản chất của bệnh và đảm bảo với họ rằng bệnh hoàn toàn không gây hại gì. Một số bệnh nhân biết hoặc khẳng định rằng một số yếu tố làm phát sinh cơn đau, vì vậy nên tránh các yếu tố ấy. Với một số người, các đồ uống có rượu, nhất là rượu vang đỏ, bao giờ cũng gây cơn đau nửa đầu. Một số thầy thuốc cho rằng cơn đau đầu có thể giảm đi bằng các chế độ ăn chọn lọc và chữa các tật khúc xạ hoặc bằng tâm lí liệu pháp. Dưỡng sinh có thể làm giảm số cơn đau nửa đầu ở một số người, và thư giãn cũng có ích đối với một số khác. Các thuốc điều trị đau nửa đầu có thể phân thành nhóm điều trị cơn cấp tính và nhóm phòng cơn. Những bệnh nhân có từ 2-3 cơn trở lên mỗi tháng phải được điều trị dự phòng. Việc điều trị tiền triệu thần kinh trong đau nửa đầu ít khi cần và cũng khó khăn vì nó xảy ra quá ngắn. Nếu các biểu hiện thần kinh kéo dài, hít một ống amylnitrit có thể coi như một biện pháp dự phòng nhưng thuốc phải được dùng ngay khi mới có linh giác xuất hiện cơn.

Thời điểm để điều trị cơn đau đầu đang đến chính là trong giai đoạn có những rối loạn thần kinh. Nếu nhiều cơn đau nhẹ, tự bệnh nhân có thể đã biết là 0,6g aspirin hoặc acetaminophen sẽ khống chế được đau. Kết hợp các thuốc giảm đau và gây ngủ như Fiorinal hay Bellergal có thể có ích. Ngay cả những cơn nặng làm mất khả năng làm việc cũng có thể đáp ứng với thuốc giảm đau đơn giản và nghỉ ngơi trong phòng tối yên tĩnh. Một số người bệnh tìm cách làm dịu đau bằng các chế phẩm cựa gà, 1-3mg đặt dưới lưỡi cho tới khi tan hoặc ergotamin tartrat 0,25mg tiêm tĩnh mạch. Cách điều trị này nên thực hiện sớm có thể ngăn chặn được cơn đau cổ điển ở 80 đến 90% số người bệnh. Đôi khi người ta hay kết hợp 100mg cafein với 1mg ergotamin. Phức hợp này thường dùng dưới dạng viên (2 viên khi có cơn và 1 viên nửa giờ sau) hoặc dưới dạng viên đạn đặt hậu môn (2mg ergotamin và 100mg cafein) nếu nôn không uống được.

Vì có nguy cơ gây co mạch kéo dài ở những người bị bệnh mạch máu hoặc phụ nữ có thai nên khi dùng chế phẩm cựa gà phải hết sức thận trọng nếu bắt buộc phải dùng. Ngay cả với người khỏe mạnh 10 đến 15mg ergotamin mỗi tuần đã là nguy hiểm vì bản thân nó có thể gây đau đầu. Hakkarienen và cộng sự công bố là acid tolfenamic, một chất chống viêm, gây ức chế thụ thể của prostaglandin, với liều uống 200mg có tác dụng như ergotamin tartrat. Đối với một số trường hợp đau nửa đầu cơn dày không điển hình và đáp ứng kém với chế phẩm cựa gà thì phải cho một phức hợp gồm 250mg aspirin, 160 mg phenacetin, 5mg dexreoamphetamin sulfat và 30mg phenobarbital. Phức hợp này có thể phải nhắc lại 1-2 lần khi cơn nặng. Một khi đau đầu đã trở nên nặng (sau 30 phút) chế phẩm cựa gà ít có tác dụng, người ta phải dùng đến 30mg codein sulfat hay 50mg meprimidin như là biện pháp duy nhất để cắt cơn đau. Nếu ngủ làm ngừng đau đầu thì nên cho uống 50mg promethazin. Thuốc này cũng còn có tác dụng giảm nôn.

Ở những người có cơn đau nửa đầu dày (trên 1 đến 3 cơn mỗi tháng) mọi cố gắng để đề phòng cơn là hợp lý nhất. Hỗn hợp gồm 0,5mg cựa gà 0,3mg atropin và 25mg phenobarbital, 2-3 lần mỗi ngày trong vài tuần liền đã thu được một số kết quả nhất định. Propranolol 40mg, 3 lần mỗi ngày có tác dụng làm giảm tần số và tăng cường độ cơn đau trong khoảng 2/3 số trường hợp. Với những tình trạng nặng nhất, methylsergid, liều 6-8mg mỗi ngày trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng đã tỏ ra có triển vọng nhất làm giảm tần số cơn hoặc cắt hẳn cơn. Tác dụng phụ chủ yếu của thuốc này là xơ sau phúc mạc và xơ phổi. Các biến chứng này đã được công bố vài chục trường hợp trên những bệnh nhân điều trị liên tục 6 tháng trở lên. Cứ 6 tháng điều trị mà ngừng thuốc 1 tháng đủ làm giảm tỷ lệ biến chứng này rõ rệt. Gần đây pizotifen (một chất ức chế serotonin và histamin), amitriptylin (ngoài tác dụng chống trầm cảm), phenelzin (một ức chế men

monoamin oxidaza) và các chất chẹn kênh can xi cũng đã được nói đến trong điều trị. Những cơn đau nửa đầu kéo dài nhiều ngày, nhiều tuần đã được điều trị thành công bằng chlopromazin liều cao từ 50 đến 100mg mỗi ngày. Prednisolon liều chia nhỏ 20mg, 3 hay 4 lần mỗi ngày cũng có tác dụng trong một số trường hợp nặng.

Mọi thầy thuốc có kinh nghiệm đều coi trọng việc giúp các bệnh nhân tự sắp xếp lại kế hoạch của họ để tự khống chế những căng thẳng và những lối sống khó điều chỉnh, là nét riêng thường gặp ở nhiều người bị đau nửa đầu. Không có một cách riêng nào để thực hiện những điều trên cả, nhưng nhìn chung, tâm lý liệu pháp kéo dài và tốn kém không mang lại lợi ích rõ rệt hay có thể nói rằng còn chưa có những số liệu xác đáng về giá trị của nó.

Đau đầu từng đợt tỏ ra là khó điều trị nhất. Biện pháp thường được áp dụng nhất đối với loại này là dùng một viên nang cafegot hay 1mg ergotamin tartrat khi đi ngủ. Tuy vậy, nếu cơn đau đầu nặng và dày, cả ngày lẫn đêm, thì dùng cựa gà có thể dẫn tới nguy hiểm. Kết quả tốt của cách điều trị bằng amitriptylin 25 đến 100mg 3 lần mỗi ngày và methylsergid 6-8 mg mỗi ngày đã được coi là phương tiện để cắt đợt đau. Lance khuyên nên dùng prednisolon 40mg mỗi ngày trong 5 ngày sau đó hạ xuống liều cần thiết để khống chế được cơn đau. Người ta cũng công bố là cacbonat liti liều khởi đầu 250mg 3 lần mỗi ngày có thể làm dịu cơn đau trong 80-90% số trường hợp. Giải mẫn cảm histamin mà Horton đề xuất ít được dùng những năm gần đây vì kết quả không chắc chắn. Trong một số trường hợp mà đau thành từng đợt kéo dài 10-20 năm thì indomethacin đã đem lại kết quả ngoạn mục.

Đau đầu do tăng huyết áp đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp và giảm căng cơ. Chlorothiazid 250-500mg 2 lần mỗi ngày và methyldopa 250-500mg mỗi ngày khi kết hợp với một lượng nhỏ, 15mg, phenobarbital 3 lần mỗi ngày hoặc propranolol 40mg 3 lần mỗi ngày mang lại kết quả mỹ mãn. Meprobamat 200mg 3 lần mỗi ngày hoặc clodiazepoxyt hydroclorua 5mg 3 lần mỗi ngày có thể thay thế phenobarbital.

Đau đầu do căng cơ đáp ứng tốt với xoa bóp, thư giãn kết hợp với các thuốc chống trầm cảm (như amitriptylin hay imipramin) và các thuốc trấn tĩnh (như meprobamat, valium). Các thuốc giảm đau thuộc nhóm không gây nghiện (như aspirin và propoxyphen hydroclorua) cần được bổ sung trong những trường hợp đau đầu nhức nhối. Cần tránh các thuốc giảm đau mạnh như codein hay morphin hydroclorua). Tâm lý liệu pháp có thể giúp ích cho những bệnh nhân này.

Đau đầu trong *hội chứng sau chấn thương* đòi hỏi tâm lý liệu pháp hỗ trợ bằng cách làm cho yên lòng và giải thích nhiều lần bản chất tạm thời và lành tính của bệnh, với một chương trình hoạt động thể lực tăng dần và các thuốc làm bớt lo âu trầm cảm. Tuy nhiên, các thuốc chống trầm cảm vòng nói chung kém hiệu quả đối với những trường hợp đau đầu trầm cảm lo âu có đặc điểm nhức nhối và căng thẳng kết hợp. Ở những người có sẹo do xước rách da đầu, phong bế novocain nhiều lần (tiêm dưới da 5ml novocain 1%) có thể mang lại một số hiệu quả. Giải quyết việc kiện tụng càng sớm càng tốt sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho tiến triển đau đầu của bệnh nhân.

Chườm nóng, xoa bóp, các thuốc salicylat và indomethacin hoặc phenylbutazon thường cải thiện một phần đối với đau đầu do viêm khớp đốt sống cổ (xem chương 263 và 274). Vòng đệm cổ mềm và kéo nắn có thể có lợi.

Liệu pháp corticoid được chỉ định trong *viêm động mạch đầu* để ngăn chặn thảm họa mù do tắc các động mạch mắt xảy ra ở 50% số bệnh nhân loại này nếu không được điều trị. Prednisolon phải cho liều đầy đủ (40-60mg mỗi ngày) trong vòng ít nhất là 1 tháng, và tiếp tục với liều thấp cho đến khi các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm trở về bình thường. Đau đầu do u não cũng đáp ứng nhanh với corticoid liều cao.

Để kết luận, cần nêu tầm quan trọng của các biện pháp vệ sinh chung. Các thầy thuốc trẻ thường đặc biệt quan tâm ngay đến các liệu pháp đặc trị cơn đau đầu mà ít khi nghĩ đến tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân. Chúng tôi thấy rằng đa số những trường hợp đau đầu mạn tính và tái phát hình như nặng hơn lên và gây tàn phế nhiều hơn khi nào bệnh nhân trở nên giận dữ, ốm yếu hay mệt nhọc. Một chế độ ăn đầy đủ, nghỉ ngơi phù hợp, một khối lượng công việc hợp lý và một cách nhìn nhận đúng mức những lo âu hàng ngày và hiểu biết về các biện pháp đối phó với chúng phải là mục tiêu cho mọi kế hoạch điều trị.

7. ĐAU LƯNG - ĐAU CỔ

GIẢI PHẪU VÀ SINH LÝ HỌC PHẦN DƯỚI LƯNG

Xương sống là một cấu trúc phức tạp, về giải phẫu có thể chia thành hai phần: Phần trước gồm một loạt thân đốt sống hình trụ nối với nhau bằng các đĩa liên đốt và được giữ bằng những dây chằng dọc trước và dọc sau. Phần sau gồm những thành phần mỏng mảnh hơn từ thân đốt sống vươn ra thành những cuống và nở rộng ra thành những tấm mỏng để cùng với các cấu trúc dây chằng tạo nên ống cột sống. Các thành phần sau nối với các đốt sống kế cận qua hai khớp hoạt dịch nhỏ mặt nhẵn để tạo được độ di động nhất (hình 7 - 1).

Các ụ ngang và ụ gai chắc chắn, nhô ra hai bên và ra sau làm chỗ bám cho các cơ di động, nâng đỡ và bảo vệ cột sống. Độ vững chắc của cột sống phụ thuộc hai loại nâng đỡ. Loại thứ nhất do những chỗ nối của xương (mà chủ yếu là các khớp đĩa đệm và khớp hoạt dịch của các thành phần sau). Loại thứ hai do các cấu trúc nâng đỡ cơ (chủ động) và dây chằng (thụ động). Các cấu trúc dây chằng rất chắc nhưng vì cả các cấu trúc này và cả phức hợp đĩa đệm - thân đốt đều không có độ bền toàn thể đủ để chống lại các lực rất lớn tác động lên cột sống, ngay cả khi vận động rất giản đơn, nên sự vững chắc nói chung chủ yếu là nhờ co cơ phản xạ và co cơ chủ động của các khối cơ cùng gai, cơ bụng, cơ mông, cơ đáy chậu và cơ khoeo tạo nên.

Các cấu trúc cột sống và cạnh cột sống tiếp nhận phân bố thần kinh từ các nhánh quặt ngược của các dây thần kinh gai sống. Các tận cùng và các sợi cảm giác đau đã được phát hiện thấy trong các dây chằng, các cơ, màng xương, các lớp ngoài của vòng xơ đĩa đệm và bao hoạt dịch của các diện khớp. Các sợi cảm giác từ những nơi này và từ các khớp cùng - chậu, thắt lưng - cùng hợp nhau thành các dây thần kinh xoang đốt đi qua các nhánh quặt ngược của các dây thần kinh gai sống ở các đốt sống thắt lưng từ số 1 đến thắt lưng số 5 và đốt sống cùng số 1 vào chất xám của các đoạn tủy sống tương ứng. Các sợi li tâm phát sinh từ các đoạn này, tỏa đến các cơ cũng bằng đường trên.

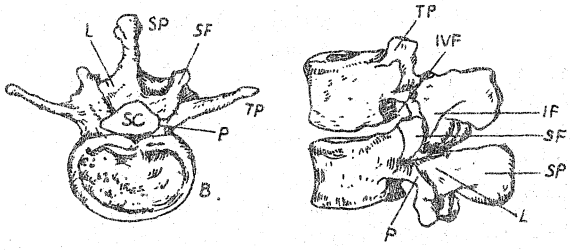
Các đoạn lưng có độ di động tự do lớn nhất và cũng dễ bị chấn thương nhất là vùng cổ và vùng thắt lưng. Ngoài những cử động hữu ý cần thiết để cúi, vặn mình và các động tác khác. Nhiều hoạt động của cột sống thường có bản chất phản xạ và là cơ sở của tư thế.

NHỮNG KHÍA CẠNH LÂM SÀNG TỔNG QUÁT

CÁC KIỂU ĐAU LƯNG DƯỚI

Người ta chia đau lưng vùng thấp thành 4 loại: đau tại chỗ, đau lan, đau rễ và đau do co cơ thứ phát có tính chất bảo vệ.

Đau tại chỗ do bất kỳ một quá trình bệnh lý nào kích thích hoặc tác động lên các tận cùng cảm giác vùng này. Tổn thương các cấu trúc không chứa các tận cùng cảm giác sẽ không gây đau. Phần tủy trung tâm đốt sống có thể bị u phá hủy nhưng không gây đau, trong khi đó gãy phần vỏ hoặc rách hay xoắn vặn màng xương, màng hoạt dịch, cơ, vòng xơ đĩa đệm hoặc các dây chằng thường gây đau nhiều. Đau thường kèm theo sưng các mô bị tổn thương nhưng cũng có thể không rõ sưng khi vùng



Hình 7 - 1 Trái: một đốt sống thắt lưng đã lột sạch, nhìn từ trên xuống. Phải: hai đốt sống thắt lưng nối với nhau, nhìn nghiêng. B: thân đốt sống; SC = ống sống; IVF = lỗ liên đốt; IF = diện khớp nhìn xuống; SF = diện khớp nhìn lên: P = cuống; TP = ụ ngang; SP = ụ gai; L = tấm mỏng. (Theo DB Levine trong viêm khớp và các bệnh liên quan; Sách giáo khoa về bệnh thấp, xuất bản lần thứ 10, Philadenphia, Lea và Febriger, 1985).

tổn thương nằm sâu. Đau tại chỗ thường được mô tả là đau liên miên nhưng cũng có thể đau ngắt quãng, thay đổi đáng kể tùy theo tư thế và các động tác. Đau rõ rệt hoặc âm ỉ và dù thường là lan tỏa nhưng bao giờ cũng cảm thấy đau gần hoặc ngay tại các đoạn cột sống bị bệnh. Thường thấy có cảm giác nén ép các đoạn đốt sống do co các cơ cạnh cột sống. Những động tác hoặc tư thế nào làm biến đổi vị trí các mô bị tổn thương sẽ khiến đau tăng lên. Ấn hoặc gõ mạnh lên các cấu trúc nông nơi bị bệnh thường gây đau, điều này giúp ta xác định được vùng bị bệnh.

Đau lan gồm hai loại,loại từ cột sống lan đến các vùng nằm trong diện tích các khoảng da thắt lưng và cùng trên và loại từ các tạng trong ổ bụng và tiểu khung lan đến cột sống. Đau do bệnh phần thắt lưng cao thường lan đến mặt trước đùi và chân còn đau từ đoạn thắt lưng dưới và đoạn cùng lan tới vùng mông, sau đùi, bắp chân và đôi khi tới cả bàn chân. Đau vùng này thường có đặc điểm chói, sâu, khá lan tỏa và nhiều khi có xu hướng tỏa lên bề mặt. Nói chung, về cường độ, đau lan giống như đau tại chỗ. Nói cách khác, các thao tác làm đau tại chỗ biến đổi cũng gây tác dụng tương tự đối với đau lan dù không chính xác và trực tiếp như đau do rễ. Đau lan có thể bị nhầm với đau do các tạng nhưng trong đau các tạng thường được tả là "sâu" và có xu hướng lan từ bụng ra lưng. Hơn nữa, đau do nội tạng thường không ảnh hưởng do các động tác của cột sống và đỡ đi khi cúi gập người và có thể thay đổi do hoạt động của tạng bị bệnh.

Đau rễ hay **"gốc"** có một số đặc tính của đau lan nhưng khác là cường độ mạnh hơn, lan xa, khu trú theo vùng chi phối của rễ và có liên quan đến các yếu tố kích thích rễ. Cơ chế đau là do vặn, căng giãn, kích thích hoặc chèn ép một rễ thần kinh gai sống, đa số là đoạn từ trung tâm đến lỗ liên đốt. Dù bản thân đau loại này thường âm ỉ hoặc chói nhưng các thao tác làm tăng kích thích rễ có thể làm đau tăng lên dữ dội, gây đau như dao cắt. Hầu như đau luôn luôn lan từ một điểm trung tâm gần cột sống đến một phần nào đó của chi dưới. Ho, hắt hơi, vươn người là những thao tác kích thích điển hình nhưng vì bản thân chúng cũng có thể gây rung hoặc vận động cột sống nên chúng cũng làm tăng đau tại chỗ. Bất cứ động tác nào làm căng giãn dây thần kinh như cúi về phía trước khi gối duỗi thẳng hoặc "nâng chân thẳng" trong bệnh cột sống vùng thắt lưng dưới đều kích thích đau do rễ. Ấn động mạch cổ làm tăng áp lực nội tủy, gây dịch chuyển vị trí hay gây ép lên rễ thần kinh cùng tạo ra tác động tương tự. Các rễ thắt lưng 4 - 5 và cùng 1 tạo nên dây thần kinh hông to, gây đau chủ yếu lan xuống mặt sau đùi, mặt bên chân và tới tận bàn chân thuộc khu vực chi phối của dây này, được gọi là đau thần kinh tọa. Cảm giác kiến bò, dị cảm, tê bì hoặc giảm cảm giác da, đau da, cảm ứng dọc dây thần kinh xuất hiện cùng với đau rễ. Mất phản xạ, yếu, teo cơ, giật thớ cơ và đôi khi phù do ứ trệ có thể gặp nếu các sợi vận động trước cũng bị tổn thương.

Đau do co cơ thường liên quan với đau tại chỗ. Co cơ có thể gặp trong nhiều bệnh cột sống và có thể gây biến đổi đáng kể tư thế bình thường. Căng cơ mạn tính có thể gây đau âm ỉ và đôi khi đau như chuột rút. Trong trường hợp này, người ta có thể cảm thấy căng cơ cùng gai và các cơ mông. Khi sờ có thể phát hiện đau khu trú tại các cấu trúc này.

Các loại đau khác không rõ nguồn gốc thường được các bệnh nhân bị bệnh mạn tính vùng thắt lưng dưới nói đến. Ở chân thường thấy cảm giác kéo, đẩy, chuột rút, (không co cơ tự phát), đau như dao đâm, nhức nhối, như xé hoặc cảm giác nóng rát hay lạnh thường khó xác định và cũng giống như dị cảm và tê bì, chúng làm ta nghĩ tới khả năng bị một bệnh rễ hoặc dây thần kinh.

Ngoài việc đánh giá đặc điểm và vị trí đau, phải xác định các yếu tố làm tăng hoặc giảm đau, tính hằng định, mối liên quan với động tác gập người cũng như với các động tác và thao tác định hình như cúi gập người về phía trước, ho, hắt hơi, rướn người. Thường thì điều quan trọng nhất có tính chất chỉ dẫn là biết được cách khởi phát và các hoàn cảnh khởi phát đau. Trong rất nhiều bệnh ở lưng có đau do bị thương trong quá trình lao động hoặc bị tai nạn, phải luôn nhớ đến khả năng tự làm tăng hoặc kéo dài thời gian đau với mục đích đòi đền bù, nhiều lý do cá nhân khác, để trốn việc hoặc do hysteria.

KHÁM VÙNG LƯNG DƯỚI

Quan sát cột sống bình thường ta thấy gù đoạn lưng và uốn đoạn thắt lưng theo mặt phẳng đứng ngang và ở nhiều người có thể hơi quá mức (lưng võng). Trong nhiều bệnh cột sống, phải quan sát kỹ cột sống để tìm hiện tượng quá gồ hay quá dẹt của cung

thắt lưng, xem có gù (sự hình thành góc ngắn, nhọn lồi ra sau thường cho biết có gãy hay dị dạng bẩm sinh), tìm nghiêng hoặc lệch hố chậu, không cân đối khối cơ dọc cột sống hay cơ mông. Trong bệnh đau thần kinh tọa nặng, có thể thấy bất thường tư thế bên chân bị bệnh, thường là để giảm căng vùng bị kích thích.

Cần quan sát cột sống, hông, chân trong khi vận động. Cố tìm xem bệnh nhân bị thương ít hay nhiều sẽ không mang lại lợi ích gì, mà xác định đau bắt đầu khi nào và trong điều kiện nào là việc quan trọng hơn nhiều. Người ta tìm sự hạn chế các cử động tự nhiên của bệnh nhân trong khi họ đang cởi quần áo, đang đứng hay đang tựa. Khi đứng động tác cúi ra trước làm dẹt và đảo ngược đường cong diễn ra trước vốn có ở thắt lưng và làm tăng độ gù ở lưng. Các bệnh vùng thắt lưng - cùng gây tổn thương các dây chằng sau, các diện khớp hay cơ cùng - gai và vỡ các đĩa đệm vùng thắt lưng, các phản xạ bảo vệ sẽ giữ không cho kéo căng các cấu trúc nói trên. Kết quả là cơ cùng - gai vẫn căng và hạn chế cử động cột sống vùng thắt lưng rồi xuất hiện uốn cong trước ở vùng hông và chỗ nối ngực - thắt lưng. Khi có bệnh vùng các khớp thắt lưng - cùng và các rễ thần kinh gai sống, người bệnh cúi sao cho các cơ khoeo khỏi căng và tránh tác dụng đòn bẩy quá mức lên hố chậu. Trong đau thần kinh tọa một bên, do tăng độ cong về phía bị bệnh, các vận động vùng thắt lưng và thắt lưng - cùng bị dồn nén, sự uốn cong chủ yếu ở hông; tới chừng mực nào đó, gối bên bị bệnh sẽ co lại để giảm căng các cơ khoeo và khung chậu nghiêng đi để làm chùng các cơ thắt lưng - cùng và dây thần kinh hông to.

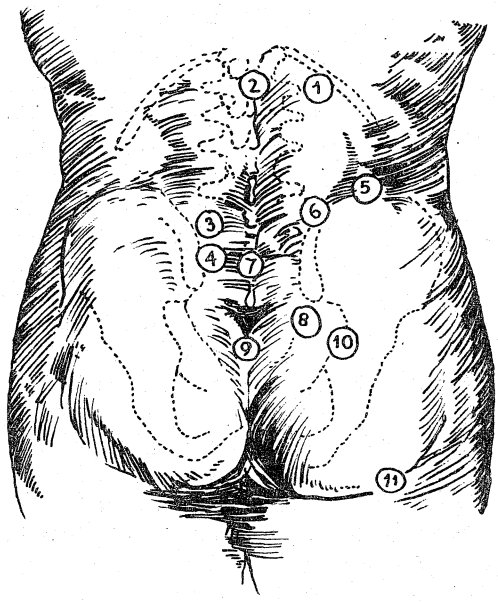
Trong trường hợp căng dây chằng và cơ một bên thì hiện tượng uốn cong về phía đối diện sẽ làm đau tăng lên do kéo căng các tổ chức bị tổn thương. Hơn nữa, khi có tổn thương phần bên đĩa đệm, hiện tượng cong cột sống về phía bị bệnh bị hạn chế nhiều. Trong các bệnh cột sống vùng thấp, cúi gập khi ngồi mà hông và gối gập vẫn dễ dàng như thường, thậm chí có thể đưa gối lên tận ngực vì gối gập làm giãn các cơ khoeo đang bị căng và cũng giảm kéo căng dây thần kinh hông to.

Khi tổn thương thắt lưng - cùng và đau thần kinh, động tác gập thụ động thắt lưng ở tư thế nằm ngửa ít gây đau và thường không bị hạn chế chừng nào các cơ khoeo còn được nghỉ ngơi và không có sự kéo căng thần kinh hông to. Khi bị bệnh cột sống vùng thắt lưng và thắt lưng cùng (như viêm khớp chẳng hạn), động tác gập thụ động hông vẫn bình thường trong khi gập cột sống thắt lưng có thể bị hạn chế và gây đau. Nâng chân duỗi thẳng thụ động (ở bình thường có thể tới 80^{O} - 90^{O}, ngoại trừ những người có cơ khoeo căng bất thường) cũng như cúi gập về phía trước trong tư thế đứng chân duỗi thẳng làm dây thần kinh hông to và các rễ của nó bị căng, vì thế gây đau. Động tác trên cũng có thể làm quay hố chậu quanh trục nằm ngang, tăng tác động lên khớp thắt lưng - cùng và vì vậy gây đau nếu đoạn này có viêm khớp và rễ thắt lưng - cùng, động tác này bị hạn chế rất nhiều ở bên bị bệnh còn phía đối diện hạn chế mức độ nhẹ hơn. Dấu hiệu Lasègue (đau và hạn chế vận động trong quá trình gập lưng nhưng gối vẫn duỗi thẳng) là thử nghiệm có giá trị trong bệnh này. Nâng chân trong khi duỗi thẳng phía bên đối diện cũng gây đau nhưng ở mức độ nhẹ hơn và một số người cho là có dấu hiệu tổn thương lan rộng hơn như trồi đĩa đệm hơn là sa hay lồi đĩa đệm đơn thuần. Tuy nhiên điều quan trọng cần nhớ là đau do gập chân, bất kể là chân nào bao giờ cũng lan tới bên mắc bệnh.

Duỗi tối đa thực hiện dễ dàng nhất khi bệnh nhân đứng hoặc nằm sấp. Nếu bệnh gây đau lưng là cấp tính, có thể khó duỗi thẳng cột sống ở tư thế đứng. Một bệnh nhân bị sang chấn thắt lưng - cùng hay bệnh ở đĩa đệm thường có thể duỗi hoặc duỗi tối đa cột sống mà đau không tăng lên. Nếu bị đau ở vùng thắt lưng cao hoặc nếu có quá trình viêm cấp tính, gãy đốt sống, gãy các thành phần sau thì mức độ duỗi tối đa sẽ bị hạn chế nhiều.

Sờ và gõ là những bước thăm khám cuối cùng. Nên bắt đầu sờ từ vùng có vẻ ít gây đau nhất và người khám cần biết mình đang khám bộ phận nào (xem hình 7-2).

Cảm giác đau ít khi nổi bật trong các bệnh cột sống vì các cấu trúc bị bệnh thường ở sâu tới mức ít gây cảm giác đau trên bề mặt. Dau nhẹ, nông và ít khu trú chỉ có nghĩa là có quá trình bệnh lý trong phần cơ thể bị bệnh có liên hệ với khoanh da. Cảm giác đau ở góc sườn lưng thường do bệnh thận, thượng thận hay tổn thương các u ngang của các đốt sống thắt lưng 1 - 2. Tăng cảm giác đau khi sờ các u ngang của các đốt sống thắt lưng khác cũng như các cơ nằm ngay trên có thể là do gãy u ngang hay sang chấn các chỗ bám cơ. Cảm giác đau vùng u gai hoặc tăng đau do rung khi gõ nhẹ có thể là



Hình 7-2

(1). Góc sườn lưng; (2) Ụ gai và dây chằng liên gai; (3) Vùng diện khớp thắt lưng L5 và cùng S1; (4).Mặt sau xương cùng; (5). Vùng mào chậu; (6). Góc chậu - thắt lưng; (7) Các ụ gai đốt sống L5 - S1 (đau = sai tư thế hoặc đôi khi do gai đôi ẩn) ; (8) Vùng giữa các gai chậu sau trên và sau dưới, các dây chằng cùng chậu (đau = bong gân cùng - chậu, đau cùng các đĩa đệm từ L5 đến S1); (9). Chỗ nối cùng cụt (đau = tổn thương cùng cụt, tức bong gân hoặc gãy xương); (10) Vùng rãnh khuyết cùng - hông to (đau = vỡ đĩa đệm L4-5 và bong gân cùng chậu); (11) Thần kinh hông to (đau = vỡ đĩa đệm hoặc thương tổn thần kinh hông to).

không đặc hiệu nhưng thường cho biết có tổn thương đĩa đệm nằm sâu phía dưới, viêm (như nhiễm trùng khoang đĩa đệm) hoặc gãy xương. Đau vùng diện khớp giữa các đốt sống thắt lưng 5 và cùng 1 đi đôi với bệnh đĩa đệm thắt lưng - cùng (hình 7 - 2 (3)). Đau như vậy cũng hay gặp trong viêm khớp dạng thấp.

Khi sờ các ụ gai, điều quan trọng là cần xem có sự biến đổi nào trong mặt phẳng bên (có thể cho biết gãy xương hay viêm khớp) hoặc mặt phẳng trước sau hay không. Sự chuyển dịch ụ gai ra trước kiểu "bước hụt" có thể là một dấu hiệu quan trọng trong chứng trượt đốt sống một đoạn dưới chỗ đi lệch.

Khám bụng, thăm trực tràng, hố chậu và đánh giá tình trạng hệ thống mạch ngoại vi là những phần rất quan trọng và không bao giờ được bỏ sót khi khám một bệnh nhân bị bệnh ở vùng lưng dưới. Các động tác này có thể cho chúng ta những chứng cớ về các bệnh lý mạch máu, nội tạng, khối u hay viêm nhiễm lan rộng đến cột sống hoặc gây đau lan tới vùng này.

Sau cùng phải tiến hành khám thần kinh kỹ càng, đặc biệt chú ý đến những thay đổi vận động, phản xạ và cảm giác (xem: lồi đĩa đệm thắt lưng ở phần sau bài này) nhất là ở các chi dưới.

CÁC THĂM DO CẬN LÂM SÀNG ĐẶC BIỆT

Các xét nghiệm cận lâm sàng hữu ích, tùy bản chất của bệnh và hoàn cảnh thực tế, gồm: xét nghiệm máu toàn bộ, tốc độ lắng máu (đặc biệt có giá trị trong sàng lọc nhiễm trùng hoặc u tủy xương), đo nồng độ canxi, phốtpho, phosphataza kiềm, phosphataza acid (là xét nghiệm quan trọng nếu có nghi ngờ u tuyến tiền liệt di căn), điện di protein, điện di globulin miễn dịch và các xét nghiệm về bệnh lý dạng thấp. Cần chụp X quang cột sống thắt lưng ở các tư thế thẳng, nghiêng, chếch cho bất kỳ người bệnh nào bị đau lưng vùng thấp và đau thần kinh tọa. Những hình ảnh có các điểm đặc biệt hoặc các phim chụp nổi, chụp lớp mỏng có thể cho những thông tin quan trọng trong một số trường hợp. Chụp quét xương có thể hỗ trợ cho việc phát hiện gãy xương hay các tổn thương ác tính, viêm nhiễm.

Thăm dò ống sống bằng chụp có thuốc cản quang có giá trị lớn, đặc biệt nếu nghi ngờ có khối u tủy sống hay thoát vị đĩa đệm mà điều trị bảo tồn không có cải thiện. Có thể kết hợp chụp tủy sống với các thủ nghiệm động lực học dịch não tủy và phải lấy nhiều mẫu dịch não tủy để xét nghiệm tế bào và sinh hóa trước khi bơm các thuốc cản quang (Pentopaque, Myodil hoặc chất cản quang tan trong nước khác). Việc bơm và hút Pentopaque cần có kỹ năng đặc biệt và nếu chưa có kinh nghiệm làm thủ thuật này thì không được cố thử. Nếu được tiến hành đúng, thủ thuật này ít gây biến chứng nặng. Thủ thuật tiêm thẳng chất cản quang vào đĩa đệm, một thời rộ lên, nay rất ít làm và vẫn đang được bàn cãi. Thủ thuật này đòi hỏi kỹ thuật phức tạp hơn chụp tủy sống và cần lưu ý tới nguy cơ gây tổn

thương đĩa đệm, các rễ thần kinh và khả năng nhiễm trùng.

Chụp cắt lớp có máy tính trợ giúp (CT) và gần đây hơn là cộng hưởng từ hạt nhân đã trở thành những phương tiện rất có giá trị trong thăm dò ống sống, các đoạn xương và các mô mềm kế cận. CT, nhất là khi có kết hợp với bơm chất cản quang tan trong nước cho những chỉ dẫn tuyệt vời về hẹp ống sống, các thương tổn phá hủy các đốt sống, các thành phần sa, về sự có mặt khối u của mô mềm kế cận. Bằng kỹ thuật chụp điện tử nhấp nháy còn có thể nhận biết được các thoát vị đĩa đệm với độ chính xác cao hơn chụp tủy sống nhiều. Ngay cả khi không có chất cản quang trong ống sống, các phim chụp cắt lớp có máy tính trợ giúp có tính quyết định lớn và là phương pháp thăm dò không chảy máu trong các bệnh đĩa đệm có mức độ nhiễm xạ tương đối thấp.

Bằng các phương pháp thăm dò dẫn truyền thần kinh, các đáp ứng H và F và ghi điện cơ (xem chương 354) có thể khẳng định được bệnh lý rễ thần kinh hoặc dây thần kinh cảm giác và vận động lân cận.

CÁC BỆNH LÝ CHỦ YẾU GÂY ĐAU THÀNH TẬT TẠI VÙNG LƯNG DƯỚI

DỊ DẠNG BẨM SINH CỘT SỐNG VÙNG THẮT LƯNG

Một trong những rối loạn hay gặp nhất là không khép kín tấm mỏng của cung sống lưng (nứt đốt sống) của một hay nhiều đốt sống thắt lưng hoặc xương cùng. Chứng rậm lông hoặc tăng sắc tố vùng xương cùng có thể là những dấu hiệu của bệnh, nhưng ở đa số các bệnh nhân, dị dạng này vẫn hoàn toàn kín đáo cho tới khi phát hiện được bằng điện quang. Dị dạng này thường hay gây đau hơn nếu có dị sạng các khớp đốt sống kèm theo. Thường thì đau xuất hiện sau sang chấn. Những dị dạng bẩm sinh khác ảnh hưởng tới các đốt sống thắt lưng dưới như các khớp có diện khớp không cân đối, dị dạng các u ngang, cùng hóa đốt sống thắt lưng 5 (L5 dính chặt vào xương cùng) hay thắt lưng hóa đốt sống cùng 1 (S1 giống như đốt thứ 6 của thắt lưng) ít khi là nguyên nhân gây các triệu chứng đặc hiệu.

Nứt mỏm đốt sống là một khuyết tật về xương có lẽ do sang chấn đoạn thắt lưng đã có sẵn bất thường bẩm sinh, tại các điểm ngang hàng với khớp. (một đoạn gần điểm nối xuống với tấm mỏng) vùng thắt lưng dưới. Tật này nhìn rõ nhất trên các phim chụp chếch. Ở một số người, tật này ở cả hai bên. Khi bị một hay nhiều chấn thương, thân đốt sống, diện khớp phía trên và phần cuống di chuyển ra trước, để các thành phần ở sau lại phía sau. Tật này được biết dưới tên gọi *trượt đốt sống* và gây ra triệu chứng. Bệnh nhân than phiền đau lưng nhiều ở vùng thấp, lan ra đùi và hạn chế cử động. Thường hay thấy đau chỗ gần đoạn "trượt" ra trước (đa số là L5 trượt trên S1, đôi khi L4 trượt trên L5) và có thể cảm thấy một nấc khi sờ sâu vào các thành phần sau. Hố chậu đôi khi bị xoay và gập hông bị hạn chế do co cơ khoeo. Nếu có những biểu hiện thần kinh chứng tỏ có bệnh lý rễ thì hội chứng lâm sàng của bệnh lý này sẽ đầy đủ. Trong những trường hợp trượt đốt sống rất nặng, đoạn thân có thể bị ngắn lại và bụng phình to ra do trượt quá mức ra phía trước của đốt L5 trên S1.

CÁC BỆNH DO CHẤN THƯƠNG VÙNG LƯNG DƯỚI

Chấn thương là nguyên nhân hay gặp nhất gây đau, lưng dưới. Khi bị thương nặng cấp tính, người khám phải cẩn thận để tránh gây tổn thương thêm. Khi tiến hành các thử nghiệm vận động, mọi động tác đều phải ở mức tối thiểu cho đến khi có chẩn đoán hoặc có chỉ định biện pháp điều trị thích hợp. Một nạn nhân kêu đau lưng và mất khả năng vận động chân có thể bị gãy cột sống; không được gập cổ bệnh nhân và không được để bệnh nhân ngồi dậy. (Xem chương 353 về tổn thương tủy sống).

Bong gân, căng cơ và trệch dây dây chằng

Các thuật ngữ *bong gân* và *căng cơ* thường được các thầy thuốc dùng không chính xác và thường không liên quan rõ ràng đến một tổn thương giải phẫu nào. Một số tác giả thích dùng thuật ngữ *trệch dây chằng* hay *căng cơ* cho những trường hợp chấn thương nhẹ do nâng vật nặng, do ngã hay dùng đột ngột trong một tai nạn ô tô. Đôi khi hội chứng này kéo dài làm ta nghĩ đến những yếu tố khác góp phần gây nên như viêm khớp hay bệnh đĩa đệm. Bệnh nhân bị trục trặc vùng dưới lưng thường bị đột ngột và có thể có những tư thế bất thường do co các cơ cùng - gai. Đau khu trú ở khu vực thấp của lưng và thường giảm đi rõ rệt khi nghỉ ngơi trong ít ngày. Những rối loạn lan rộng hoặc kéo dài hơn mà trước đây xếp loại là căng cơ hay bong gân cùng lưng ngày nay được biết rằng đa số do bệnh đĩa đệm (xem dưới).

Gãy cột sống

Hầu hết vỡ thân đốt sống thắt lưng là hậu quả của chấn thương ở tư thế gập và có chèn hay ép phía trước. Khi chấn thương nặng hơn, nạn nhân có thể bị di lệch chỗ gãy, vỡ tung hoặc gãy không đối xứng, không những chỉ ở đốt sống mà còn cả các thành phần sau. Chấn thương gây gãy các đốt sống thường là ngã từ trên cao xuống (trong những trường hợp này các xương gót cũng có thể bị gãy), do tai nạn ô tô hay các chấn thương dữ dội khác. Khi gãy xương do chấn thương rất nhẹ (hoặc gãy xương tự phát) thường là xương đã bị yếu từ trước do quá trình bệnh lý nào đó. Thông thường, nhất là ở những người lớn tuổi, nguyên nhân gây nên biến cố như vậy là chứng loãng xương không rõ nguyên nhân, còn có nhiều rối loạn toàn thân quan trọng khác như nhuyễn xương, cường năng tuyến cận giáp, cường năng tuyến giáp, đa u tủy xương, di căn ung thư và một số lớn các bệnh lý tại chỗ làm yếu các đốt sống. Co cơ thắt lưng dưới, hạn chế cử động vùng thắt lưng và hình ảnh điện quang tổn thương đoạn thắt lưng (có hoặc không kèm theo các triệu chứng thần kinh) là cơ sở cho chẩn đoán. Đau thường xuất hiện ngay nhưng thỉnh thoảng có thể sau vài ngày. Bệnh nhân có thể bị tắc ruột nhẹ do liệt ruột cơ năng hoặc bí đái trong giai đoạn cấp tính.

Gãy các ụ ngang hầu như bao giờ cũng kèm theo xé rách các cơ cạnh cột sống, chủ yếu là cơ thắt lưng, gây chảy máu sau phúc mạc làm giảm hematocrit rõ rệt và nếu gãy xương lan rộng sẽ xuất hiện sốc do giảm khối lượng tuần hoàn. Chẩn đoán các tổn thương như vậy phải dựa vào kết quả tìm nhạy cảm đau sâu nơi bị thương, co cơ cục bộ một bên và hạn chế mọi động tác có gây co kéo các cơ thắt lưng. Các bằng chứng điện quang qua soi xương, chụp cắt lớp CT, ghi hình cộng hưởng từ cho phép khẳng định chẩn đoán. Gãy nhiều ụ ngang dù có vẻ không nặng vẫn phải được quan tâm đúng mức và theo dõi chặt chẽ chảy máu trong.

Sa đĩa đệm thắt lưng

Tình trạng này là nguyên nhân chủ yếu gây đau lưng cùng và đau chân nặng, mạn tính và tái phát. Nơi hay bị tổn thương nhất là các điểm giữa đốt sống thắt lưng 5 (L5) và cùng 1 (S1); các điểm giữa đốt sống thắt lưng 4 (L4) và thắt lưng 5 (L5), giữa L3 và L4, giữa L2 và L3 ít gặp hơn; còn điểm giữa đốt L1 và L2 rất ít bị tổn thương. Vùng các đốt sống ngực ít bị bệnh. Sau vùng thắt lưng, vùng cổ mà đặc biệt là các điểm giữa đốt sống cổ 6 (C6) và đốt sống cổ 7 (C7), giữa C5 và C6 là vùng thứ hai hay bị thương tổn. Nguyên nhân chủ yếu là do chấn thương ở tư thế gấp nhưng nhiều khi không tìm thấy một chấn thương nào cả.

Thoái hóa các dây chằng dọc sau và vòng xơ đĩa đệm xảy ra chủ yếu ở những người đứng tuổi và người già. Bệnh diễn ra âm thầm hoặc có thể chỉ biểu hiện đau nhẹ hay tái phát ở vùng thắt lưng. Hắt hơi, đi lảo đảo hoặc một động tác không có gì quan trọng có thể lan ra đĩa đệm trung tâm, đẩy vòng xơ đã bị cọ mòn và yếu đi ra phía sau. Khi bệnh đĩa đệm nặng hơn, phần đĩa đệm trung tâm có thể bị trượt khỏi phần đệm xơ hoặc bị trồi hẳn ra ngoài tạo thành một mảnh tự do nằm trong ống tủy sống.

Hội chứng vỡ đĩa đệm thắt lưng đầy đủ gồm đau lưng, tư thế bất thường, hạn chế vận động cột sống (nhất là tư thế gấp). Đau kiểu rễ, các rối loạn cảm giác (tăng hoặc giảm cảm giác các khoanh da), co giật thô, co cơ, co các bó cơ và tổn thương các phản xạ gân là những dấu hiệu cho biết có tổn thương các rễ thần kinh. Những triệu chứng vận động (yếu và teo cơ) cũng có thể xảy ra nhưng thường thì không nổi bật như đau và rối loạn cảm giác. Vì thoát vị đĩa đệm thắt lưng hay xảy ra giữa L4 với L5 và L5 với S1 nên thường có kích thích và chèn ép các rễ thần kinh L5 và sau đó là rễ S1, vì vậy sự nhận biết các đặc điểm lâm sàng tổn thương các rễ này là rất quan trọng. *Tổn thương rễ L5* gây đau vùng hông, bẹn, mặt sau bên đùi, mặt ngoài bắp chân đến mắt cá ngoài, mu chân và các ngón chân cái, thứ hai và ngón giữa. Có thể gặp loạn cảm ở toàn bộ vùng nói trên hoặc chỉ ở phần xa. Đau phía ngoài mông và đầu ngoài xương mác. Nếu có yếu thì thường yếu co giãn ngón cái mà ít yếu bàn chân. Các phản xạ gối, gân gót ít bị ảnh hưởng dù đôi khi phản xạ gót có giảm vừa phải. Đi bằng gót khó hơn vì yếu cơ nâng mu bàn chân và thường khó chịu hơn đi bằng các ngón chân. Khi *tổn thương rễ S1* thì thường đau giữa mông, mặt sau đùi, vùng sau từ bắp chân đến gót, lòng bàn chân và các ngón chân thứ tư và ngón út . Đau trội nhất ở vùng giữa mông (khớp cùng chậu), mặt sau đùi và bắp chân. Thỉnh thoảng đau có thể lan đến tận trực tràng, tinh hoàn hay các môi âm hộ. Loạn cảm và mất cảm giác chủ yếu đoạn cuối chân và các ngón chân phía

ngoài, còn nếu bị yếu thường yếu các cơ gấp bàn ngón, các cơ dạng ngón và các cơ khoeo. Đa số trường hợp bị giảm hay mất hẳn phản xạ gót. Đi bằng mũi chân khó chịu hơn đi bằng gót. Dù tổn thương rễ nào thì trong giai đoạn cấp tính cũng đều hạn chế nâng chân đang duỗi thẳng.

Thoái hóa đĩa đệm không lồi mảnh tổ chức đĩa đệm ra ngoài hoàn toàn cũng có thể gây đau lưng dưới hoặc đĩa đệm có thể thoát vị vào trong thân đốt sống kế cận làm sinh ra cục Schmorl thấy rõ qua điện quang. Những trường hợp này thường không có tổn thương rễ thần kinh, dù đau lưng có thể lan đến mông, chân.

Tổn thương rễ thắt lưng L3 và L4 hiếm gặp hơn, thường gây đau mặt trước đùi và gối cùng mất cảm giác các vùng tương đương. Phản xạ gối giảm hoặc mất. Dấu hiệu Lasègue đảo ngược (đau và căng chi so với thân, rõ rệt nhất ở tư thế nằm sấp) dương tính khi rễ L3 bị tổn thương.

Hội chứng đĩa đệm thắt lưng thường là một bên. Chỉ khi thương tổn đĩa đệm lan rộng hoặc trồi hẳn một mảnh đĩa đệm lớn tự do vào trong ống tủy thì các triệu chứng và dấu hiệu hai bên mới xuất hiện và kèm theo liệt các cơ vòng. Đau có thể nhẹ hoặc dữ dội. Có thể toàn bộ hoặc chỉ một phần hội chứng trên xuất hiện. Có thể chỉ đau lưng còn chân đau rất nhẹ hoặc hoàn toàn không đau. Nhưng ngược lại, đôi khi người bệnh đau chân mà lưng chỉ khó chịu nhẹ hoặc hoàn toàn bình thường. Vỡ nhiều đĩa đệm thắt lưng hoặc cả đĩa đệm thắt lưng và cổ không phải ít gặp, thường do rối loạn lan tỏa tổ chức liên kết các đĩa đệm cả ở phần vòng xơ lẫn nhân trung tâm.

Khi có mặt đầy đủ các thành phần của hội chứng, việc chẩn đoán sẽ dễ dàng nhưng khi chỉ có một phần (đặc biệt là đau lưng) chẩn đoán có thể khó khăn đặc biệt là khi tình huống gây chấn thương không nhớ rõ. Vì các triệu chứng đau tương tự có thể xuất hiện mà không do vỡ đĩa đệm, các thủ thuật thăm dò khác rất cần thiết để chẩn đoán. Trên phim chụp thường nói chung không thấy có biểu hiện bất thường, may ra thì cũng chỉ thấy hẹp khe liên đốt, thường ở bên có vỡ hẹp rõ hơn. Có thể nhìn thấy các mỏm kéo và là dấu hiệu thoái hóa đĩa đệm. Trong những trường hợp rất nặng, có thể thấy dấu hiệu đĩa đệm trống (Vacuum disk) tức là thấy một bóng có độ đậm đặc như khí nằm trong khoang liên đốt, thấy rõ trên phim nghiêng. Tuy vậy, thường người ta vẫn phải nhờ đến chụp ống sống có pantopaque hoặc các thuốc cản quang tan trong nước để thấy rõ vết lõm răng của khoang dưới nhện vùng thắt lưng hay hình ảnh biến dạng ống rễ. Thỉnh thoảng, nếu tổn thương rộng, có hiện tượng ngắt quãng hoàn toàn bằng thuốc cản quang. Ở một số người bệnh, chụp cắt lớp CT có hoặc không có chất cản quang có thể cho thấy rõ thoát vị đĩa đệm ngay cả khi thoát vị rất bé hoặc lệch sang bên. Đĩa đệm vỡ bé nhiều khi không thấy được trên CT và chụp tủy sống, đặc biệt khi tổn thương nằm ở L5 - S1 là nơi mà khoảng ống sống rộng. Một số bệnh viện dùng kỹ thuật chụp đĩa đệm (bơm thẳng chất cản quang vào đĩa đệm) để phát hiện lồi đĩa đệm nhưng thủ thuật này có nhiều tai biến và kết quả cũng khó nhận định. Ghi điện cơ có tác dụng cho biết mức độ mất chi phối thần kinh của các cơ chân và cơ cạnh cột sống (xem chương 354). Nồng độ protein dịch não tủy có thể tăng trong một số trường hợp.

Khối u tủy sống dù ngoài hay dưới màng cứng đều có thể gây hội chứng giống như vỡ đĩa đệm (xem chương 353).

CÁC NGUYÊN NHÂN KHÁC GÂY ĐAU VÙNG DƯỚI LƯNG VÀ ĐAU THẦN KINH TỌA

Làm việc ở một trung tâm vận chuyển bệnh nhân nội khoa, với kinh nghiệm dày dạn về đau thắt lưng, đau thần kinh tọa, đau mông, các tác giả đã ghi nhận một số lượng lớn những bệnh nhân mà triệu chứng bệnh của họ không thể quy cho vỡ đĩa đệm được. Thường là các bệnh nhân đã được mổ vì bệnh đĩa đệm gây nên, có hoặc không được đóng kín các vết tách của các đốt sống lưng nhưng bệnh vẫn không thuyên giảm. Cần chỉ định phẫu thuật ban đầu cần được xem xét lại vì chỉ thấy phồng đĩa đệm ("đĩa đệm cứng"), không có những dấu hiệu thần kinh chắc chắn. Người ta đã đưa ra một vài thực thể bệnh lí mới, vài tình trạng không chắc chắn lắm để giải thích những trường hợp đau mạn tính này. Sự mắc kẹt của một vài rễ thần kinh không chỉ là hậu quả của một bệnh lý đĩa đệm mà còn có thể do những gai thoái hóa đốt sống ít nhiều gây hẹp khe bên và lòng ống sống, do tăng sinh các diệp sụn mấu hay do "viêm màng nhện tủy sống".

Các gai do thoái hóa đốt sống và hẹp rãnh bên, hẹp lòng ống sống đã được phân biệt về mặt lâm sàng với vỡ đĩa đệm. Đau một hay hai chân khi đứng, khi đi và giảm đi khi ngồi xổm hoặc nằm. Tất cả

35 trường hợp do Mikhael và cộng sự công bố đều thấy có những thay đổi về vận động, cảm giác và phản xạ. Về điện quang, có hẹp một khe đốt. Đa số mặt trên ở L5 có hẹp rãnh bên tại bờ trên cuống gây chèn ép vào rễ L5 cũng như rễ S1. Trên phim chụp cắt lớp hàng loạt, rãnh bên chỉ còn dưới 3mm. Tên chính xác hơn của bệnh này nên gọi là *thoái hóa đốt sống một bên* và trong một số trường hợp là *tiêu đốt sống*. Trong bệnh này bao khớp kế cận có thể bị tổn thương làm tăng trực tiếp hay gián tiếp hội chứng rễ (xem dưới và chương 353 bàn luận thêm về hẹp sống lưng và hội chứng đi cà nhắc).

Hội chứng diện khớp một bên là một bệnh lí liên quan gần gũi. Reynolds và cộng sự đã công bố 22 trường hợp có bệnh một rễ thần kinh giống như vỡ đĩa đệm, trong đó 16 bệnh nhân có bệnh lí rễ L5, 3 bệnh nhân bệnh lí rễ S1 và 3 bệnh nhân khác bệnh lí rễ L4, 15 bệnh nhân có kèm theo đau lưng. Không có trường hợp nào vỡ đĩa đệm qua hình ảnh chụp tủy sống. Khi phẫu thuật thấy rễ thần kinh bị ép vào sàn hay vào trần rãnh liên đốt do diện trên hay diện dưới tạo ra. Thủ thuật mở rộng lỗ đốt sống và cắt diện khớp làm giảm triệu chứng ở 12 trong số 15 bệnh nhân. Cắt dây thần kinh diện khớp bằng các điện cực phóng xạ cao tần hay còn được gọi là thủ thuật tiêu rễ thần kinh qua da tại các dây thắt lưng chi phối các khớp sụn tiếp hợp đã được Collier áp dụng có kết quả, làm giảm triệu chứng cho 35 trong số 122 bệnh nhân, nhưng chưa dám chắc kết quả khả quan này là do tiêu rễ hay do một yếu tố nào khác.

Một số trường hợp chụp tủy sống thấy vỏ bao thần kinh phồng lên như kén chia thành khoang. Có thể vượt ra ngoài khe liên đốt. Nhiều dây thắt lưng ở cổ và thắt lưng - cùng bị tổn thương. Đã có rất nhiều thông báo ngoại khoa về giảm đau và các triệu chứng khác bằng cách mở kén, nhưng chúng tôi thấy khó đánh giá kết quả của các phương pháp này.

Viêm dính màng nhện thắt lưng gây bệnh lí rễ ngày càng được chú ý tới. Đây là một thực thể mơ hồ. Sau nhiều lần bị mổ thắt lưng và chụp tủy sống, bệnh nhân bị đau lưng, đau chân và những biến đổi về vận động, cảm giác và phản xạ. Màng nhện dày, mờ, dính với màng cứng, gắn chặt với màng mềm và các rễ thần kinh. Chất cản quang bơm vào khi chụp tủy sống không lấp đầy các vỏ bao rễ thần kinh và có xu hướng thành ngăn nham nhở. Theo một kết quả nghiên cứu ở Anh, viêm màng nhện chỉ gặp 80 lần trong số 7600 lần chụp tủy sống, nhưng theo các y văn Hoa Kỳ, bệnh hay gặp hơn nhiều. Trong các trường hợp nghiên cứu của chúng tôi, những yếu tố để bệnh này phát triển là vỡ đĩa đệm, chụp tủy sống bằng pantopaque nhiều lần, các thủ thuật mổ xẻ, nhiễm trùng và xuất huyết dưới màng nhện. Kết quả điều trị chưa mỹ mãn, làm tiêu dính và corticoid nội tủy không mang lại kết quả.

Ở những bệnh nhân đau thắt lưng mạn tính và đau thần kinh tọa sau mổ đĩa đệm thất bại, do các gai thoái hóa, do tiêu đốt sống, thoái hóa diện khớp hoặc viêm màng nhện, một số tác giả cho rằng, ít ra thì cũng một phần là do "tính không ổn định" của đoạn thắt lưng làm giảm khả năng có thể còn đau kéo dài mãi là do các động tác bất thường hoặc thái quá đối với vùng này. Đối với các bệnh nhân như vậy, thủ thuật hợp đốt sống đôi khi được chấp nhận và trong một số trường hợp, có thể là một biện pháp giảm đau. Thủ thuật gây cứng khớp phía sau đoạn thắt lưng 4 - 5 với xương cùng làm giảm vận động đoạn này và giảm sức ép lên các rễ thần kinh do các động tác bất thường. Tuy nhiên bệnh nhân thường vẫn đau (dù mức độ có đỡ) nên thủ thuật này không được coi là liệu pháp vạn năng. Chúng tôi ít khi ủng hộ một can thiệp ngoại khoa như vậy trừ phi có những bằng chứng giải phẫu rõ ràng về một bệnh lí cơ học mà cố định cột sống có thể làm giảm bớt triệu chứng.

VIÊM KHỚP

Viêm khớp cột sống là một nguyên nhân chủ yếu gây đau lưng, đau cổ và đau đầu vùng chẩm.

Viêm xương khớp (xem thêm chương 274) Loại bệnh cột sống do viêm xương khớp rất phổ biến này thường xảy ra ở lứa tuổi già và có thể tổn thương ở bất cứ đoạn cột sống nào. Tuy nhiên thường gặp nhất ở đoạn cổ và thắt lưng; điểm đau chính xác quyết định sự khu trú của các triệu chứng. Bệnh nhân thường phàn nàn đau ngay giữa cột sống, tăng lên khi cử động và hầu hết kèm theo cứng khớp và hạn chế vận động. Thường rất ít khi có triệu chứng toàn thân như sốt hay mệt mỏi và đau thường giảm khi nghỉ ngơi. Mức độ nặng của các triệu chứng ít khi song song với các dấu hiệu điện quang. Đau có thể rõ rệt khi dấu hiệu điện quang không đáng kể và ngược lại có thể thấy quá phát lồi xương rõ rệt thành gai, thành gợn hay thành cầu nối các đốt sống

mà không có triệu chứng khác ở các bệnh nhân trung niên hay tuổi già. Tùy vị trí tổn thương mà các biến đổi bệnh lí vùng cổ, vùng thắt lưng có thể chèn ép các rễ thần kinh, thậm chí chèn ép vùng đuôi ngựa hay tủy sống tạo nên dạng bệnh lí tủy sống vùng đuôi ngựa do viêm đốt sống (xem chương 353 và 354).

Bệnh lí đa rễ vùng đuôi ngựa do viêm đốt sống là một biến thể khác của viêm khớp tăng sinh. Hẹp ống sống bẩm sinh vùng thắt lưng nhất là đoạn L4 - L5 khiến bệnh nhân dễ bị vỡ đĩa liên đốt hay thoái hóa khớp. Thoái hóa khớp sẽ làm hẹp thêm đường kính trước sau của ống sống và vì thế dẫn tới chèn ép các rễ thần kinh thắt lưng - cùng, thậm chí làm tắc nghẽn ống sống. Thực tế là các rễ thần kinh bị kẹt vào giữa mặt sau của đốt sống ở phía trước và khối dây chằng ở phía sau bên. Đau thắt lưng thường kèm theo yếu chân, giảm phản xạ gót, tê và loạn cảm chân và bàn chân. Khi đi, đứng, sự giãn cột sống cùng sẽ gây nên hoặc làm nặng thêm các triệu chứng thần kinh, còn gập cong cột sống làm giảm các triệu chứng. Bệnh cảnh lâm sàng và tính cách hồi của bệnh tương ứng với cái gọi là "đi khập khiễng từng lúc do tủy sống". Nghi ngờ chẩn đoán dựa trên bệnh sử và các dấu hiệu điện quang nhưng phải khẳng định bằng chụp tủy sống, chụp cắt lớp CT và cộng hưởng từ (MRI) thấy rõ chỗ hẹp ống sống. Giải phóng chèn ép ống sống sẽ làm giảm triệu chứng trong phần lớn các trường hợp nhưng phải tiến hành thận trọng vì có thể gây ra mất ổn định cột sống đòi hỏi phải làm cứng khớp.

Bệnh lí đa rễ vùng đuôi ngựa do viêm đốt sống là một thể tương đương với bệnh lí tủy sống cổ do viêm đốt sống được mô tả ở phần dưới và là một hội chứng đuôi ngựa mà chẩn đoán phân biệt sẽ được bàn trong chương 353.

Viêm khớp dạng thấp và viêm đốt sống dính khớp. (xem thêm chương 263 và 267) Bệnh khớp cột sống có 2 dạng riêng biệt *viêm đốt sống dính khớp* (hay gặp hơn), và viêm khớp dạng thấp. Bệnh nhân viêm đốt sống dính khớp (còn gọi là viêm khớp kiểu Marie-Strümpell) là những người trẻ, kêu đau nhẹ hay đau vừa phải, khởi đầu đau khu trú giữa lưng, thỉnh thoảng lan xuống mặt sau đùi. Triệu chứng có thể mơ hồ (mỏi lưng, đau lưng, kẹt lên kẹt xuống) và chẩn đoán bị bỏ qua trong một thời gian dài. Dù đau thường ngắt quãng nhưng dấu hiệu hạn chế vận động thì hằng định và ngày càng tăng dần, đến một lúc nào đó, có xu hướng chi phối toàn bộ bệnh cảnh. Thời gian đầu dấu hiệu này được tả là "cứng buổi sáng" hoặc cứng tăng lên sau một thời gian không hoạt động và có thể xuất hiện rất lâu trước khi có những dấu hiệu điện quang. Hạn chế giãn nở lồng ngực, đau vùng xương ức, giảm vận động và co cứng ở tư thế gấp hông có thể xuất hiện sớm. Triệu chứng điện quang quyết định bệnh là sự phá hủy dẫn đến xoá lấp các khớp cùng chậu, phát triển các cầu nối giữa các xương ở rìa các thân đốt sống bằng cách tạo cầu xương để hình thành đặc điểm "xương sống hình cây tre". Toàn bộ cột sống trở nên bất động, thường ở tư thế gập và sau đó đau lắng xuống dần. Nhiều bệnh cảnh hạn chế vận động trong các bệnh vảy nến, các bệnh viêm ruột mạn tính hay hội chứng Reiter thường khó phân biệt với viêm đốt sống dính khớp. Bệnh nhân bị những bệnh trên ít khi có biểu hiện triệu chứng viêm khớp dạng thấp ngoại biên, cũng ít thể hiện tại hông và gối. Thường không phát hiện được yếu tố dạng thấp nhưng tốc độ lắng máu luôn luôn tăng và nhiều người mang kháng nguyên HLA-B27.

Đôi khi viêm đốt sống dính khớp do biến chứng của các tổn thương phá hủy đốt sống tiến triển. Cần nghi ngờ biến chứng này bất cứ khi nào đau trở lại hay trở nên khu trú sau một giai đoạn yên lặng. Bệnh nguyên của các tổn thương này còn chưa rõ nhưng có thể là do đáp ứng hồi phục gãy xương quá mức hoặc sản sinh quá mức các tổ chức viêm xơ. Ít khi gây nên sụp một đoạn cột sống để chèn ép tủy sống. Một biến chứng nặng khác của viêm đốt sống dính khớp là dính liền các xương sườn với cột sống cả hai bên gây nên giảm chiều cao của cấu trúc trục lồng ngực làm rối loạn trầm trọng chức năng hô hấp.

Viêm khớp cột sống dạng thấp có xu hướng khu trú vùng các khớp mỏm vùng cổ, các khớp đội trục, sau đó đau, cứng và hạn chế cử động vùng cổ và sau đầu. Không giống viêm đốt sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp thường không chỉ khu trú trong phạm vi cột sống và không gây các cầu nối liên đốt đáng kể. Vì có thương tổn ở các khớp khác, bệnh tương đối dễ chẩn đoán nhưng thường bỏ qua các tổn thương đáng kể ở vùng cổ. Về sau, một hay nhiều đốt sống có thể bị lệch ra trước hoặc viêm bao hoạt dịch khớp đội trục làm tổn thương dây chằng ngang của đốt đội làm cho đốt đội trượt trên trục ra phía trước, tức là bán trật khớp đội trục.

Trong cả hai tình huống, chèn ép tủy sống nặng, thậm chí đe dọa tính mạng có thể xảy ra từ từ hoặc đột ngột (xem chương 263 và 353). Cần tiến hành chụp nghiêng các tư thế gấp và ưỡn để xác định lệch hay bán trật khớp nhưng phải hết sức thận trọng khi tiến hành.

CÁC BỆNH KHÁC GÂY PHÁ HỦY

Các bệnh ác tính, nhiễm trùng và chuyển hóa Các ung thư di căn (ung thư vú, phổi, tuyến tiền liệt, tuyến giáp, thận, đường tiêu hóa), khối u tủy xương, các u lympho Hodgkin và không thuộc loại Hodgkin là những bệnh ác tính hay gây tổn thương cột sống nhất. Vì nơi bị bệnh tiên phát có thể bị bỏ qua, nên triệu chứng thể hiện ở những bệnh nhân này có thể chỉ là đau lưng. Đau thường âm ỉ nhưng thường xuyên và không đỡ khi nghỉ ngơi. Đau có thể tăng lên về đêm. Các biến đổi về hình ảnh chụp rơngen có thể chưa thấy rõ nhưng một khi đã xuất hiện thường là biểu hiện các thương tổn phá hủy ở một hay nhiều đốt sống mà ít hoặc không dính líu gì đến khoang đĩa đệm, thậm chí cả khi có dấu hiệu chèn ép do gãy. Chụp soi quét xương bằng chất phóng xạ 99^{m} (Tc)^{c} diphosphotrat có thể giúp phát hiện các "điểm bóng" nói lên sự tăng lưu lượng máu ở các điểm đó và sự tạo xương phản ứng cùng với các tổn thương phá hủy, viêm nhiễm hay viêm khớp. Tuy vậy, cần lưu ý rằng đa u tủy xương và đôi khi cả ung thư tuyến giáp di căn nữa đều có thể không làm tăng hoạt tính khi soi quét xương.

Nhiễm trùng cột sống thường do vi khuẩn sinh mủ (tụ cầu, trực khuẩn dạng coli) hoặc trực khuẩn lao và chỉ dựa vào lâm sàng đơn thuần khó phân biệt. Bệnh nhân kêu đau lưng bán cấp hay mạn tính, tăng lên khi cử động, đau ngay trên đoạn cột sống bị bệnh, khi rung cột sống (như đi bằng gót). Thường bệnh nhân không sốt, không tăng bạch cầu nhưng tốc độ lắng máu bao giờ cũng cao. Chụp rơnghen có thể cho thấy hẹp các khoang đĩa đệm có trợt hoặc phá hủy hai đốt sống kế cận. Có thể thấy một khối ở phần mềm cạnh cột sống chứng tỏ ổ áp xe do lao được dẫn lưu tự phát ra vùng xa cột sống. Ngoài kỹ thuật soi quét xương, soi quét gallium đôi khi cũng giúp ích nhận biết một tổn thương viêm hay nhiễm trùng phần mềm ngay cả khi sự hủy hoại xương chưa thể hiện trên phim. Điều đặc biệt cần nêu là *apxe ngoài màng cứng* cột sống (thường do tụ cầu) bệnh cần được điều trị phẫu thuật cấp cứu. Các triệu chứng gồm đau khu trú tự phát và tăng lên khi gõ, khi sờ vào. Bệnh nhân sốt và có đau kiểu rễ dữ dội, đa số đau hai bên, tiến triển nhanh chóng đến liệt mềm hai chân (xem chương 340 và 353).

Trong những bệnh xương gọi là do chuyển hóa, (loãng xương hay nhuyễn xương) mất chất xương rõ rệt xảy ra không gây triệu chứng gì. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân mắc bệnh này phàn nàn đau vùng cột sống ngực và thắt lưng. Gần như bao giờ cũng xảy ra sau chấn thương, đôi khi có thể chỉ là một chấn thương không đáng kể dẫn đến sụp hoặc nghiêng một đốt sống. Một số động tác làm đau tăng dữ dội còn một số tư thế nhất định làm giảm đau. Một hoặc nhiều rễ thần kinh có thể cùng bị thương tổn. Bệnh Paget cột sống gần như không đau bao giờ nhưng có thể gây chèn ép tủy sống hoặc ép rễ do các xương dạng paget xâm lấn ống sống hay các lỗ đốt sống. Sự nhận biết các bệnh xương này được bàn kỹ ở các phần khác (xem chương 337 và 338).

Nói chung, những bệnh nhân nghi là bị bệnh cột sống do bệnh ác tính nhiễm trùng hay chuyển hóa phải được đánh giá kỹ lưỡng bằng các phương tiện như chụp điện quang, soi quét xương, chụp cắt lớp CT và các xét nghiệm phù hợp khác (xem trên).

ĐAU DO BỆNH NỘI TẠNG LAN ĐẾN

Đau do bệnh các tạng trong hố chậu, ổ bụng hay lồng ngực thường được cảm thấy ở vùng cột sống tức là lan đến cả phần sau đoạn cột sống chi phối thần kinh tạng này. Đôi khi đau lưng là dấu hiệu đầu tiên và là duy nhất. Quy luật chung là đau do các bệnh trong hố chậu lan đến vùng xương cùng, đau do bệnh bụng dưới lan đến vùng thắt lưng (tập trung quanh đốt sống thắt lưng 2 đến thắt lưng 4 và đau do các bệnh vùng bụng trên lan đến vùng cột sống ngực dưới (từ đốt sống lưng D_8 đến thắt lưng L_1 và L_2).Đặc điểm chung là không có các dấu hiệu khu trú hoặc cứng lưng. Cử động hết tầm không làm tăng đau. Tuy vậy, một vài tư thế như gập vùng thắt lưng trong tư thế uốn cong sang bên có thể dễ chịu hơn ở các tư thế khác.

Đau lưng thấp và đau thắt lưng cao trong các bệnh ổ bụng

Bệnh loét hoặc u thành dạ dày tá tràng gây đau vùng thượng vị điển hình nhất (xem chương 235 và 255) nhưng nếu thành sau bị tổn thương và đặc biệt nếu có lan rộng sau phúc mạc, đau có thể cảm thấy

ở vùng cột sống. Vị trí đau có thể ở giữa hay trội hơn về một phía hoặc đau có thể thấy cả hai nơi. Khi nặng, đau như bao bọc lấy cơ thể. Đau mang đặc tính của tạng bị bệnh, chẳng hạn nếu do loét đau xuất hiện 2 giờ sau ăn và đỡ đi nhờ thức ăn hay thuốc chống acid

Bệnh tuyến tụy (loét dạ dày lan tới tụy, viêm túi mật có viêm tụy, nang hoặc u tụy) thường có xu hướng gây đau ở lưng, đau nhiều về phía bên phải nếu tổn thương đầu tụy còn nếu thân và đuôi tụy bị bệnh thì sẽ đau nhiều bên trái.

Bệnh các mô sau phúc mạc như u lympho, sarcoma, carcinoma, có thể gây đau cột sống vùng này, có xu hướng lan ra vùng bụng, vùng bẹn và mặt trước đùi. U thứ phát vùng chậu - đáy chậu một bên thường gây đau một bên thắt lưng lan tới bẹn và tinh hoàn hay âm hộ. Có thể có dấu hiệu tổn thương các rễ thắt lưng ở cao. Một khối phình động mạch chủ bụng có thể gây đau cột sống khu trú ở vùng này nhưng cũng có thể đau cao hay thấp hơn tùy thuộc vị trí khối phình.

Sự xuất hiện đau lưng đột ngột không rõ nguyên nhân ở một người đang dùng thuốc chống đông phải nghĩ đến chảy máu sau phúc mạc.

Đau thắt lưng do các bệnh bụng dưới

Viêm các đoạn đại tràng (viêm đại tràng, viêm túi thừa) hoặc u đại tràng gây đau bụng vùng thấp giữa rốn với xương mu, vùng giữa thắt lưng hoặc cả hai vùng. Nếu dữ dội, đau giống như dây thắt quanh người. Tổn thương đại tràng ngang hay phần đầu đại tràng xuống gây đau giữa hay bên trái và lan ra lưng tới vùng các đốt sống S2 đến S3. Nếu bệnh ở đại tràng xích ma đau sẽ thấp hơn, tại vùng cùng trên và vùng đường giữa trên xương mu ở phía trước hoặc ở phần bụng dưới trái.

Đau vùng xương cùng trong các bệnh hố chậu (tiết niệu, phụ khoa) Bệnh ở hố chậu ít khi gây đau lưng thấp mơ hồ dù các bệnh phụ khoa bản thân chúng có thể biểu hiện kiểu này. Trong số những bệnh tại tiểu khung, trên một phần ba các trường hợp là do viêm. Các loại bệnh mang tính chất giả định khác như giãn các cấu trúc nâng đỡ tử cung, tử cung ngả sau, giãn tĩnh mạch chậu hông, phù phần phụ ít được nghĩ tới. Gần đây, soi ổ bụng chẩn đoán được coi là một biện pháp bổ sung có giá trị cho thăm trực tràng, hố chậu, soi trực tràng và chụp bể thận có thuốc cản quang tĩnh mạch. Tầm quan trọng của bệnh tâm thần cũng được nhấn mạnh trong đa số các trường hợp không chẩn đoán được.

Bản thân đau do kinh nguyệt thường cảm thấy ở vùng xương cùng, ít khu trú, hay lan xuống chân và có đặc tính như chuột rút. Tuy nhiên, nguyên nhân quan trọng nhất gây đau lưng mạn tính do các tạng trong hố chậu là các dây chằng tử cung-cùng. Lạc chỗ niêm mạc tử cung vào dây chằng này hoặc ung thư tử cung (thân hoặc cổ) có thể xâm lấn các cấu trúc này trong khi sai lạc vị trí tử cung có thể co kéo chúng. Đau thường khu trú giữa xương cùng, dưới khớp thắt lưng cùng, nhưng cũng có thể đau nhiều hơn về một phía. Trong bệnh lạc chỗ niêm mạc tử cung (endometriosis) đau xuất hiện suốt giai đoạn tiền kinh và tiếp tục đến khi trùng với đau kinh. Một số người cho rằng lệch tử cung (tử cung đổ sau, tử cung thấp hoặc sa sinh dục) gây đau vùng xương cùng, nhất là khi bệnh nhân đứng lên nhiều giờ liền. Ở đây người ta có thể quan sát được ảnh hưởng của sai lệch tư thế tử cung giống như u xơ tử cung kéo căng các dây chằng tử cung - cùng. Ung thư lan rộng lan đến các đám rối thần kinh gây đau liên tục ngày càng nặng và hay tăng lên về đêm. Tổn thương tiên phát có thể kín đáo, bị bỏ qua khi khám hố chậu. Các tiêu bản nhuộm Papanicolaou, chụp bể thận và chụp cắt lớp có máy tính trợ giúp là những thủ thuật thăm dò có giá trị nhất để chẩn đoán. Điều trị các u này bằng tia xạ có thể gây đau do hoại tử tổ chức và gây tổn thương rễ thần kinh. Đau lưng lan xuống một hoặc cả hai đùi là hiện tượng phổ biến trong những tuần cuối thai nghén.

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính, chứng có là xuất tiết tuyến tiền liệt, đái rát, đái rắt, giảm nhẹ khả năng sinh dục và kèm theo đau khó chịu vùng xương cùng, có thể một bên là chủ yếu, lan xuống vùng cùng cột. Bệnh có thể không gây đái rắt hay đái đau rát bỏng. Các dây thần kinh gai sống có thể bị thâm nhiễm các tế bào ung thư hoặc bản thân tủy sống bị chèn ép nếu có sự xâm lấn khoang ngoài màng cứng. Chẩn đoán dựa vào thăm trực tràng, chụp tia X, soi quét xương cột sống, định lượng phosphataza acid (đặc biệt là thành phần phosphataza tiền liệt tuyến). Bệnh bàng quang và tinh hoàn thường không gây đau lưng. Khi bệnh thận là nguyên nhân, đau thường cùng bên ở vùng mạng sườn và thắt lưng. Các bệnh lí nội tạng bất kỳ loại nào cũng đều có thể làm đau tăng lên do viêm khớp và ngược lại, có viêm khớp sẽ làm thay đổi phân bố đau do nội tạng. Chẳng

hạn khi có bệnh cột sống vùng thắt lưng - cùng,căng bóng trực tràng do phân hoặc đợt viêm trực tràng sẽ làm đau khớp nặng thêm. Ở những bệnh nhân viêm đốt sống vùng cổ, vùng ngực đau do thiếu máu cục bộ cơ tim có thể lan ra lưng.

CÁC LOẠI DƯỚI NGUYÊN NHÂN CHƯA RÕ VÀ VẤN ĐỀ BỆNH TÂM THẦN

Các thầy thuốc thực hành thường phải khám những bệnh nhân than phiền đau lưng dưới không rõ nguyên nhân. Bệnh thường có đặc điểm là nhẹ và do một rối loạn nhỏ, căng cơ hay sa đĩa đệm. Điều này đặc biệt đúng đối với những tổn thương khởi phát cấp tính, tăng lên khi cử động và giảm khi nghỉ ngơi. Khó khăn hơn nhiều khi bệnh nhân là những người đau mạn tính, nhất là những người đã được mổ lưng trước đó, có bệnh nội tạng mạn tính hoặc những người đau nặng tăng dần và đang được theo dõi bệnh nhiễm trùng hay ác tính. Ngay cả khi các thăm dò đã được sử dụng hết mà vẫn còn một nhóm bệnh nhân không thể tìm được bất kỳ một tổn thương giải phẫu hay bệnh lí nào cả. Nói chung những bệnh nhân này nằm trong hai loại: những người đau lưng do tư thế và những người đau lưng do bệnh tâm thần.

Đau lưng do tư thế Nhiều người mảnh khảnh, yếu ớt và một số người trung niên béo phì hay có cảm giác khó chịu ở lưng. Họ bị đau lưng luôn luôn, ảnh hưởng đến khả năng làm việc. Khám thực thể hoàn toàn âm tính trừ khối cơ mềm yếu và tư thế không bình thường. Đau hay lan tỏa đến vùng giữa hông hay vùng thấp hơn, có đặc điểm giảm đi khi nằm nghỉ trên giường và sinh ra khi duy trì ở một tư thế đặc biệt nào đó trong một thời gian nhất định. Đau vùng cổ và vùng giữa hai xương bả vai hay gặp ở những phụ nữ gầy, chắc, hoạt động nhiều, hình như là do các cơ thang căng quá.

Đau lưng do bệnh tâm thần Đau lưng dưới có thể gặp trong hysteria đòi đền bù hoặc giả vờ bệnh để nghỉ việc; do lo lắng hay suy nhược thần kinh tuần hoàn mà trước đây gọi là suy nhược thần kinh, do suy nhược hay bệnh tưởng và ở nhiều người dễ bị kích thích mà triệu chứng và bệnh cảnh của họ không nằm trong loại nào của bệnh tâm thần. Có lẽ đúng ra là nên cho rằng đau lưng ở những bệnh nhân này có nghĩa là có bệnh ở cột sống và các tổ chức kế cận và cần phải tìm kiếm một nguyên nhân đặc hiệu. Tuy vậy ngay cả khi các yếu tố thực thể đã tìm thấy, đau vẫn cứ tăng lên, kéo dài, tạo nên một kiểu tàn phế hay mất khả năng vì các yếu tố tâm lí cùng song song tồn tại. Điều này càng đúng khi có thể có được thu nhập trên (chủ yếu là bù trừ).

ĐAU CỔ VÀ VAI

Nên phân loại đau cổ và vai thành hai loại chính: đau cột sống, đau đám rối cánh tay (lớp ngoài - lồng ngực) và đau vai. Dù đau ba vùng này có thể gối lên nhau, bệnh nhân vẫn có thể nói rõ chỗ phát sinh. Đau xuất phát từ cột sống cổ được cảm thấy ở cổ và sau đầu (mặc dù thường lan ra vai và tay), phát sinh hoặc tăng lên do một số động tác hoặc tư thế nhất định của cổ, kèm theo hạn chế vận động cổ. Tương tự, đau do các bệnh lí lớp ngoài lồng ngực xảy ra ở vai, xung quanh vai, vùng thượng đòn hoặc giữa hai vai sinh ra do một số động tác nhất định hay một số tư thế nào đó, thường có đau các tổ chức trên xương đòn kèm theo. Có thể sờ thấy một hiện tượng bất thường nào đó ở vùng này (phình động mạch dưới đòn, u, dải cơ cổ. Bệnh cảnh lâm sàng đầy đủ bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng tuần hoàn liên quan đến phần dưới đám rối cánh tay thể hiện bằng sự lấp mạch khi bệnh nhân ngừng thở sau khi thở vào hết sức và nghiêng hoặc quay đầu sang bên (thử nghiệm Adson); hội chứng Raynaud một bên, loạn dưỡng các ngón tay, mất cảm giác bàn tay phía bờ trụ kết hợp hoặc không có teo các khoang gian đốt. Hình ảnh chụp rơnghen cho thấy một dải ở cổ, lớp ngoài lồng ngực biến dạng, u rãnh liên thùy đỉnh phổi (hội chứng Pancoast) càng làm chắc chắn khả năng bị bệnh vùng này. Ghi điện cơ và thăm dò khả năng dẫn truyền dọc đám rối từ các điểm bị kích thích trên và dưới xương đòn cùng các thăm dò về tuần hoàn động, tĩnh mạch (chụp tĩnh mạch, kỹ thuật Doppler không chảy máu) đặc biệt có ích trong việc đánh giá các bệnh lý này.

Đau vai khu trú thường nặng lên về đêm. Đau tăng khi dang tay, khi quay tay vào trong và khi với làm ta nghĩ tới một tổn thương các cấu trúc gân quanh vai. Hay gặp nhất là dạng viêm gân hoặc viêm bao khớp (đôi khi có vôi hóa) hoặc thương tổn gân trên gai cùng bao dưới cơ đenta kế cận. Đôi khi thương tổn lan rộng hơn, có rách vỡ dải cơ quay làm yếu khi dang tay và gấp ra trước. Một số bệnh nhân loại này bị viêm dính bao khớp làm hạn chế cử động sâu sắc nên được gọi là "vai đóng băng" (frozen

shoulder). Đau vai thường lan xuống cánh tay, bàn tay nhưng không có những dấu hiệu bệnh lí rễ thần kinh, đám rối hay các dây thần kinh ngoại biên như cảm giác, vận động, phản xạ.

Viêm xương khớp các đốt sống cổ có thể gây đau lan đến phía sau đầu , vai, cánh tay, một hoặc hai phía lồng ngực. Có tổn thương đồng thời các rễ thần kinh biểu hiện như dị cảm, mất cảm giác, yếu, thay đổi các phản xạ gân sâu. Nếu có sự tạo thành các gợn xương trong ống tủy (thoái hóa đốt sống), tủy sống có thể bị chèn ép (xem chương 353). Chụp tủy sống hoặc chụp cắt lớp CT có thể thấy mức độ xâm lấn ống tủy (đường kính trước sau ống tủy hẹp dưới 11 mm) vùng tủy sống bị tổn thương. Chúng tôi đã gặp khó khăn trong việc phân biệt giữa thoái hóa đốt sống cổ có hoặc không vỡ đĩa đệm, chèn ép tủy do các bệnh thần kinh tiên phát (rỗng ống tủy, xơ cột bên teo cơ hoặc u) với viêm xương khớp vùng đốt sống cổ bị bỏ qua, đặc biệt là vùng C5 - C6 và C6 - C7 là nơi mà khoang liên đốt đã hẹp sẵn ở người lớn. Sự kết hợp giữa lo lắng với viêm xương khớp vùng đốt sống cổ hoặc một tổn thương gây đau do các dây chằng và cơ sau một tai nạn làm cổ bị ngửa hay gập bằng sức nén (chẳng hạn bị thương do roi quật vào cột sống vùng cổ) có thể là vấn đề khó phân biệt nếu trong quá trình bị thương có bị chấn động não. Nếu kéo dài và chỉ khu trú ở vùng cổ, đôi khi tổn thương là do dập một đĩa đệm nhưng thường gây phức tạp thêm về mặt tâm lí.

VỠ ĐĨA ĐỆM ĐỐT SỐNG CỔ

Một trong những nguyên nhân hay gặp nhất gây đau cổ, đau vai và cánh tay là do thoát vị đĩa đệm ở vùng cổ phía dưới. Giống như trong vỡ đĩa đệm đốt sống vùng thắt lưng, hội chứng đầy đủ gồm rối loạn chức năng cột sống và những chứng cố tổn thương thần kinh. Bệnh có thể xảy ra sau một sang chấn nặng hay nhẹ (ngửa cổ quá mức đột ngột, lao đầu từ trên cao xuống, các thao tác quá mạnh, v.v...). Trên thực tế, mỗi bệnh nhân biểu hiện một mức độ bất thường khác nhau về cử động cổ (hạn chế và đau). Ngửa cổ hết mức là động tác luôn luôn làm tăng đau nhất dù đôi khi có thể gặp những bệnh nhân mà hạn chế chủ yếu lại ở tư thế gập đầu. Quay và cử động nghiêng thường bị hạn chế do đau. Khi tổn thương vùng cạnh bên đĩa đệm giữa các đốt sống C5 và C6, các triệu chứng và dấu hiệu bệnh lan đến các rễ đốt sống C6. Hội chứng đầy đủ bao gồm đau dải cơ thang, mỏm vai, phần trước trên cánh tay, cẳng tay phía bờ quay và cả ngón cái, loạn cảm và tổn thương cảm giác hoặc tăng cảm giác trên cùng một vùng, đau ở vùng trên gai xương bả. Thượng đòn và cơ nhị đầu yếu khi gấp cẳng tay, các phản xạ cơ nhị đầu và cơ ngửa bàn tay giảm hoặc mất (trong khi phản xạ cơ tam đầu vẫn nguyên vẹn hoặc tăng hơn bình thường). Khi phần đĩa đệm bị lồi nằm giữa các đốt C6 và C7, các rễ C7 bị tổn thương. Hội chứng đầy đủ ở loại bệnh nhân này gồm đau vùng bả vai, vùng ngực và vùng giữa nách, mặt sau bên phần trên cánh tay, khuỷu tay, sau cẳng tay, ngón trỏ và ngón giữa hoặc tất cả các ngón; đau rõ rệt nhất vùng giữa bả vai đối diện với các u gai ngực D3 - D4, vùng thượng đòn và cùng cơ tam đầu; Loạn cảm và mất cảm giác rõ rệt nhất ở ngón trỏ và ngón giữa hoặc tất cả các đầu ngón; Yếu khi duỗi cẳng tay, duỗi cổ tay và khi nắm chặt bàn tay; Giảm hoặc mất phản xạ cơ tam đầu; Các phản xạ cơ nhị đầu và cơ ngửa bàn tay vẫn nguyên vẹn. Có thể không có đầy đủ các triệu chứng của hội chứng này mà chỉ có một trong những dấu hiệu điển hình (đau chẳng hạn). Thường bệnh nhân nói là ho, hắt hơi hoặc khi bị đè vào đầu ở tư thế ngửa hết mức tăng đau còn nếu kéo (ngay cả bằng tay) thì có xu hướng giảm đau.

Không giống bệnh đĩa đệm thắt lưng, bệnh đĩa đệm các đốt sống cổ nếu lớn và nằm ở trung tâm có thể gây chèn ép tủy sống (lồi đĩa đệm trung tâm chèn toàn bộ tủy sống, lồi đĩa đệm cạnh bên chèn một phần tủy sống). Lồi đĩa đệm trung tâm gần như không gây đau và hội chứng tủy có thể giống như một bệnh thoái hóa (xơ cột bên teo cơ, bệnh toàn thân kết hợp). Một sai lầm phổ biến là không nghĩ đến vỡ đĩa đệm tại vùng cổ khi bệnh nhân bị các triệu chứng không rõ nguyên nhân ở vùng chi dưới. Chẩn đoán vỡ đĩa đệm vùng cổ phải được khẳng định bằng các thủ thuật thăm dò như đã nêu trong phần "thoái hóa đốt sống" ở trên.

CÁC BỆNH KHÁC

Các di căn ung thư vào đốt sống cổ may mắn thay lại ít gặp hơn các đoạn khác. Di căn thường gây đau và là nguyên nhân của các rối loạn chức năng rễ thần kinh. Gây gây chèn ép hoặc sự bành trướng ung thư ra phía sau có thể nhanh chóng gây liệt tứ chi

Bị thương ở vai (giải cơ quay), viêm bao dưới cơ denta hoặc túi dưới mỏm vai, vai đóng băng (viêm quanh khớp hoặc viêm vỏ), viêm gân và viêm khớp có thể xảy ra ở bệnh nhân liệt nửa người hoặc bị bệnh mạch vành hoặc thậm chí ở người đang khỏe mạnh. Đau thường dữ dội và có xu hướng lan đến cổ, xuống cánh tay, đến tận bàn tay. Mu bàn tay có thể chỉ ngứa ran mà không có bất kỳ một dấu hiệu tổn thương thần kinh nào khác. Những biến đổi bệnh lí về khớp và vận mạch có thể xảy ra ở bàn tay (hội chứng vai - bàn tay, loạn sản phản xạ) và sau một thời gian, loãng xương, teo da và các triệu chứng dưới da xuất hiện (teo kiểu Sudeck hoặc hội chứng Sudeck - Leriche). Các bệnh này thuộc lĩnh vực chỉnh hình nhiều hơn là nội khoa nên không bàn chi tiết ở đây. Tuy vậy, các thầy thuốc cần biết là có thể ngăn chặn được chúng bằng tập luyện hợp lí (chương 198).

Hội chứng hầm cổ tay có loạn cảm và tê bì trong khu vực phân bố ở bàn tay của dây thần kinh giữa và đau chói lan đến cẳng tay có thể bị nhầm là bệnh ở vai, cổ. Tương tự như vậy, các thể kẹt các dây thần kinh ít phổ biến khác có thể làm thương tổn các dây trụ, quay hay giữa làm chẩn đoán nhầm là bệnh do tổn thương đám rối cánh tay hay hội chứng cổ. Ghi điện cơ và các thăm dò dẫn truyền đặc biệt có ích trong những trường hợp này (chương 154).

XỬ LÝ ĐAU LƯNG, ĐAU CỔ

Không nghi ngờ, các biện pháp phòng đau lưng là hết sức quan trọng. Sẽ có rất ít bệnh ở lưng nếu người lớn duy trì các cơ trong cơ thể họ trong tình trạng tối ưu bằng cách tập luyện đều đặn như bơi lội, đạp xe, đi bộ nhanh, chạy hoặc các chương trình tăng cường sức khỏe khác. Một chương trình thể dục đều đặn để tăng cường cơ bụng và cơ cạnh cột sống rất có lợi cho bệnh nhân đau mạn tính vùng lưng dưới. Tập buổi sáng là lí tưởng vì lưng người lớn tuổi có xu hướng bị cứng suốt đêm do không hoạt động hay giường cứng. Nằm ngủ lưng uốn quá hoặc ngồi lâu trên một ghế đệm quá dày hay ghế ô tô thiết kế không phù hợp thường gây khó khăn cho những người đau lưng dưới. Người ta đánh giá rằng áp lực giữa các đĩa đệm tăng 200% khi thay đổi từ tư thế khom sang thẳng đứng và tới 400% khi ngồi thụp xuống một ghế đệm lót. Tư thế ngồi đúng giảm mức độ tăng áp lực này. Chuyến đi xa bằng máy bay hay ô tô không thay đổi tư thế làm căng tối đa lên đĩa đệm và các cấu trúc dây chằng cột sống. Nâng các vật ở tư thế gập người như lấy vali ra khỏi khoang hàng ô tô là rất nguy hiểm (hãy nhớ luôn luôn nâng các vật sát vào người). Hoạt động hăm hở quá một cách đột ngột không được chuẩn bị trước hay không khởi động trước có lẽ cũng gây rối loạn cho đĩa đệm và các lớp bọc dày chằng đốt sống (nguyên nhân đau lưng hay gặp nhất). Một số gia đình hình như dễ bị bệnh này.

Giãn cơ, dây chằng và sa đĩa đệm nhẹ thường tự hồi phục hay đáp ứng có hiệu quả trong một giai đoạn ngắn với các biện pháp đơn giản. Nguyên tắc điều trị chủ yếu là nằm nghỉ ở tư thế cong người trong nhiều ngày hay nhiều tuần. Khi ngồi trở lại, nâng đỡ nhẹ vùng thắt lưng cùng thường có lợi trong quá trình tiếp tục bất động cho đến khi hồi phục hoàn toàn. Các biện pháp vật lí như chườm nóng, chườm lạnh, tắm nhiệt điện hay xoa bóp ít mang lại hiệu quả. Tập thể dục chủ động nhẹ nhàng vừa để giảm co cơ vừa tăng trương lực cơ có tầm quan trọng đáng kể. Các thuốc giảm đau dùng cho rộng rãi trong những ngày đầu; codein 30 mg và aspirin 0,6g hoặc pentazocin 50 mg, propoxyphen 65 mg hay meperidin 50mg. Các thuốc giãn cơ cũng là biện pháp hỗ trợ có giá trị, đặc biệt là diazepam 8 - 40mg chia đều giúp nghỉ ngơi tại giường dễ dàng hơn. Nếu nghi nhờ có viêm, indomethacin 75 mg mỗi ngày chia đều hoặc ibuprofen 600 mg, 3 - 4 lần mỗi ngày có thể có tác dụng tốt.

Trong việc điều trị vỡ cấp hay mạn tính đĩa đệm thắt lưng và vùng cổ, nghỉ ngơi tại giường là rất quan trọng, ít nhất trong giai đoạn đầu và có thể cần cho thuốc giảm đau mạnh. Kéo nắn ít có giá trị trong điều trị bệnh đĩa đệm vùng thắt lưng. Cách tốt nhất là để bệnh nhân tự chọn tư thế nào dễ chịu nhất đối với họ. Kéo nắn đốt sống cổ bằng dây thòng lọng có tác dụng đáng kể đối với những người có hội chứng đĩa đệm đốt sống cổ. Kỹ thuật này được dùng trong khi bệnh nhân ở tư thế phủ phục và về sau khi tình trạng đã cải thiện bệnh nhân đã

được phép đi lại. Có thể áp dụng ngắt quãng ở tư thế thẳng đứng nhờ những trang bị đặc biệt suốt trong giai đoạn nằm khom lưng điều trị bệnh đĩa đệm thắt lưng, tập thể dục để giảm co cơ, thuốc giãn cơ, các thuốc chống viêm như đã nêu ở trên có thể cho kết quả đáng kể. Sau 2 - 3 tuần tại giường, bệnh nhân có thể được phép từ từ trở lại hoạt động dưới sự bảo vệ của dây treo hoặc vật đỡ nhẹ cột sống. Chương trình thể dục được thiết lập để tăng cường độ mạnh của các cơ bụng và cơ cạnh cột sống rất có ích trong lúc này. Bệnh nhân có thể bị đau nhẹ trở lại nhưng vẫn có thể tiếp tục các hoạt động thông thường và thực tế là hầu hết các bệnh nhân sẽ khỏi bệnh.

Nếu đau và các triệu chứng thần kinh không mất đi sau một thời gian dài điều trị bảo tồn hoặc bị nhiều đợt cấp tính thì cần chỉ định điều trị ngoại khoa. Trước khi điều trị phẫu thuật, bao giờ cũng phải tiến hành thăm dò như chụp tủy sống, chụp cắt lớp có máy tính trợ giúp để xác định vị trí tổn thương (và tìm xem có u trong hoặc ngoài màng cứng không). Thủ thuật ngoại khoa hay được chỉ định nhất là cắt tấm mỏng hai phần và cắt bỏ đĩa đệm bị tổn thương. Gây cứng khớp những đoạn bị tổn thương chỉ được chỉ định trong các trường hợp đoạn ấy cực kỳ không ổn định và thường bất thường về giải phẫu (như tiêu đốt sống chẳng hạn) hoặc ở đoạn sống cổ vì ở đây nếu cắt lá mỏng nhiều đốt sẽ làm cột sống yếu đi. Kết quả điều trị các trường hợp được gọi là đau thần kinh tọa, theo nghiên cứu của Coxhead và cộng sự, khoảng 80% trường hợp cải thiện sau 4 tuần bất kể là dùng kéo nắn, thể dục, xoa bóp, nịt hay kết hợp giữa các phương pháp này.

Suốt hai thập kỷ qua, các nhà chỉnh hình và phẫu thuật thần kinh đã tiến hành nhiều thử nghiệm nhằm đưa vào đĩa đệm chất men chymopapain để điều trị bệnh đĩa đệm. Về mặt lí thuyết, lợi ích của phương pháp này đã rõ ràng.

Nếu tổn thương đĩa đệm rất khu trú qua chụp tủy sống và chụp đĩa đệm sau khi chất men tiêu đạm mạnh này được đưa vào khoang đĩa đệm, thì bệnh nhân sẽ giảm đau lưng tại chỗ, đau rễ thần kinh trong vòng một thời gian ngắn và tránh được các nguy cơ tàn tật, thời gian hồi phục kéo dài sau mổ. Tuy vậy, qua các thử nghiệm, người ta nhận thấy không phải việc dùng chất này lúc nào cũng mang lại hiệu quả và quan trọng hơn là việc dùng nó có thể gây ra các biến chứng bất ngờ hoàn toàn không lường trước được và có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân. Một số ít, nhưng có ý nghĩa, những bệnh nhân bị dị ứng dạng phản vệ với chất này và nhiều người bị co cơ lưng và chân dữ dội ngay sau tiêm. Đáng quan tâm hơn nữa là một số người bị viêm tủy cắt ngang không hồi phục cùng các triệu chứng thần kinh trầm trọng khác sau khi tiêm. Dù cho đến nay chưa gặp những biến chứng nói trên chúng tôi vẫn không ủng hộ việc áp dụng thủ thuật này, trừ phi bệnh nhân đau không đáp ứng với các biện pháp bảo tồn và có chống chỉ định phẫu thuật. Thoái hóa đốt sống cổ nếu gây đau được điều trị bằng nghỉ ngơi và kéo nắn. Nếu có dấu hiệu chèn ép tủy, dùng vòng bột cổ hạn chế vận động làm cải thiện tình trạng bệnh. Cắt tấm mỏng giải phóng chèn ép hoặc nối liền mặt trước chỉ dành cho những trường hợp nặng có triệu chứng thần kinh tiến triển.

Hội chứng vai - bàn tay có thể tiến triển tốt bằng ức chế hạch sao hay cắt hạch nhưng cơ bản vẫn là điều trị vật lí không kết hợp với Prednisolon, các thủ thuật ngoại khoa chỉ là những biện pháp cuối cùng. Điều trị bệnh nhân có hội chứng lối ngoài lồng ngực phức tạp và đòi hỏi trước tiên sự thăm dò cẩn thận để chắc chắn rằng nguyên nhân tổn thương thực sự là xâm lấn cơ học đám rối thần kinh cánh tay trong khoang giữa xương đòn và xương sườn thứ nhất. Tập thể dục được chỉ định để làm giảm căng trong khu vực này, tăng cường khối cơ đòn và cải thiện tư thế sau đó mở lối ngoài. Tình trạng của nhiều bệnh nhân tốt lên nhờ thay đổi điều kiện làm việc và với phụ nữ nhờ áo treo vú, đôi khi nhờ nịt vú thiết kế phù hợp. Các thuốc chống viêm không thuộc nhóm Steroid đôi khi có tác dụng. Các thuốc giãn cơ như diazepam cũng vậy. Trong tình huống bệnh tình rất khó điều trị và có chèn ép rễ gây các triệu chứng thần kinh nặng, mổ thăm dò theo kiểu tam giác lệch trước cùng với cắt bỏ xương sườn thứ nhất được nhiều người ủng hộ và thường mang lại kết quả tốt.

8. RỐI LOẠN ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT

KIỂM SOÁT THÂN NHIỆT

Trong điều kiện sức khỏe bình thường, thân nhiệt của người vẫn được duy trì trong một giới hạn hẹp mặc dầu ở những cực điểm của điều kiện môi trường và hoạt động thể lực. Điều này cũng đúng cho phần lớn các loài chim và các loài động vật có vú, nên các động vật này được gọi là loài *đẳng nhiệt* hoặc loài máu nóng. Một triệu chứng hầu như không thay đổi của bệnh toàn thân là một tình trạng xáo trộn trong điều hòa thân nhiệt, thường là nhiệt độ tăng không bình thường, hoặc *sốt*. Thực vậy, sốt là một chỉ báo nhạy bén và đáng tin cậy đến như vậy về sự hiện diện một bệnh mà việc đo thân nhiệt có lẽ là một thủ thuật lâm sàng được dùng nhiều nhất. Ngay cả khi không có sự đáp ứng trực tiếp với tình trạng sốt thì ảnh hưởng của bệnh đối với điều hòa thân nhiệt vẫn là điều hiển nhiên. Hiện tượng này có thể diễn ra dưới hình thức cơn sốt (nóng), xanh tái, vã mồ hôi, rét run và những cảm giác lạnh hay nóng bất thường, hoặc nó có thể bao gồm những giao động sai lạc của thân nhiệt trong các giới hạn bình thường khi người bệnh nghỉ trên giường.

Sinh nhiệt Người sinh nhiệt cơ bản chính là thông qua sự sinh nhiệt của tuyến giáp và tác dụng của men adenosin triphosphataza (ADPaza) lên bơm hút natri của tất cả các màng. Các cơ là bộ phận quan trọng nhất làm tăng sinh nhiệt thông qua hiện tượng run rẩy gia tăng. Sinh nhiệt do cơ bắp có tầm quan trọng đặc biệt là vì lượng nhiệt có thể được thay đổi tùy theo nhu cầu. Trong phần lớn các trường hợp, sự biến thiên này bao gồm tăng hay giảm đến nỗi không cảm thấy các xung động thần kinh đi tới các cơ gây căng hay giãn cơ. Tuy vậy, khi có một kích thích mạnh sinh nhiệt, thì hoạt tính của cơ có thể gia tăng tới điểm run rẩy, hoặc thậm chí tới tình trạng rùng mình toàn thân. Trong khi đang tiêu hóa thức ăn, sự sinh nhiệt của đường dạ dày ruột là đáng kể.

Mất nhiệt Nhiệt mất đi khỏi cơ thể theo nhiều cách. Những lượng nhiệt nhỏ được dùng để làm ấm thức ăn hay nước uống và làm bốc hơi hơi ẩm từ đường hô hấp. Phần lớn nhiệt mất đi khỏi bề mặt cơ thể bằng hiện tượng *đối lưu*, nghĩa là chuyển nhiệt thành một môi trường lỏng. Lượng nhiệt mất đi bằng đối lưu tùy thuộc sự tồn tại một mức chênh nhiệt giữa bề mặt cơ thể với không khí xung quanh. Một cơ chế thứ hai làm mất nhiệt là *bức xạ*, có thể được định nghĩa là một sự trao đổi năng lượng điện từ giữa cơ thể với môi trường bức xạ. *Bay hơi* là cơ chế quan trọng thứ ba làm tiêu tan nhiệt và nó đặc biệt quan trọng khi nhiệt độ môi trường vượt quá nhiệt độ cơ thể, hoặc khi nhiệt độ trung tâm tăng do luyện tập gắng sức.

Phương pháp chỉnh điều hòa mất nhiệt là làm thay đổi thể tích máu được lưu hành tới bề mặt cơ thể. Khi tuần hoàn máu tăng trong các mô ở da và dưới da nó sẽ mang theo nhiệt tới bề mặt và thoát ra ở đó. Ngoài ra, mồ hôi làm tăng mất nhiệt bằng cách nước bị bốc hơi. Các tuyến mồ hôi được đặt dưới sự kiểm soát của các dây thần kinh giao cảm mà trong trường hợp này chúng đóng vai trò trung gian kích thích tăng tiết cholin. Mồ hôi có thể làm mất một nhiệt lượng rất đáng kể, và trong một giờ có thể có tới 1 lít mồ hôi bốc hơi. Lượng nhiệt mất đi qua mồ hôi còn tùy thuộc vào độ ẩm của không khí. Độ ẩm càng cao thì khả năng mất nhiệt theo mồ hôi càng ít. Khi có nhu cầu giữ nhiệt, sự kích thích tự động tăng tiết adrenalin làm giảm đáng kể lưu lượng máu tới bề mặt cơ thể. Sự thể này gây ra co mạnh và biến da và các mô dưới da thành các lớp cách nhiệt.

Chuyển nhiệt bên trong cơ thể Hiện tượng này tùy thuộc sự *dẫn truyền* nghĩa là chuyển giao nhiệt giữa các cơ quan kề nhau, và tùy thuộc sự *đối lưu tuần hoàn* bị chi phối bởi sự chuyển động toàn bộ các dịch trong cơ thể và nó có trách nhiệm trong việc chuyển giao nhiệt giữa các tế bào với đòng máu. Dù có phần đơn giản hóa song có thể hình tượng cơ thể như một cái lõi trung tâm với các nhiệt độ

đồng đều được bao bọc bởi một lớp vỏ cách nhiệt. Vai trò lớp vỏ như một vật trung gian làm cơ chế giữ nhiệt và mất nhiệt được quyết định bởi lượng máu cung cấp tới đó và do hiện tượng co mạch và giãn mạch. Mặc dầu khắp cơ thể mang tính cách nhiệt tương đối đồng đều song vẫn có vài bộ phận như các ngón tay ngón chân chẳng hạn đặc biệt dễ bị lạnh vì lý do tỉ số bề mặt đối với thể tích gia tăng. Hơn nữa lượng máu tới được các ngón đã bị lạnh đi trên đường đi. Cách nhiệt có thể được tăng cường nếu mặc thêm áo quần.

Vai trò thần kinh trong kiểm soát thân nhiệt

Sự kiểm soát thân nhiệt, chỉnh hợp nhiều loại quá trình vật lý và hóa học để sinh nhiệt và mất nhiệt, là một chức năng của các trung tâm của não nằm ở vùng dưới đồi. Một con vật bị mất não phần trên vẫn giữ được thân nhiệt bình thường nếu vùng dưới đồi còn nguyên vẹn. Mặt khác, một con vật đem cắt ngang thân não sẽ mất năng lực kiểm soát thân nhiệt, và hậu quả là thân nhiệt của nó có chiều hướng biến đổi theo môi trường, tình huống này được gọi là *hiện tượng biến nhiệt.*

Các thực nghiệm trên súc vật gợi ra rằng vùng dưới đồi phía trước tiền thị giác và một số trung tâm trong vùng tủy sống có các nơron đáp ứng trực tiếp với biến đổi nhiệt độ cục bộ và chúng tác động như bộ cảm nhiệt bên trong cơ thể. Chức năng này khác hẳn chức năng chỉnh hợp, nó đáp ứng với các cấu trúc cảm nhiệt của toàn bộ cơ thể.

CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN VAI TRÒ THẦN KINH KIỂM SOÁT THÂN NHIỆT

Hệ điều hòa thân nhiệt là một hệ kiểm soát hoàn ngược âm tính, và có ba nhân tố chủ chốt cho một hệ như vậy:

1) Các thụ thể cảm nhận các nhiệt độ trung tâm hiệu hữu;

2) Các cơ chế tác động gồm các tác nhân vận mạch, vận mồ hôi và chuyển hóa;

3) Các cấu trúc chỉnh hợp quyết định xem liệu nhiệt độ hiệu hữu có cao quá hay thấp quá không và hoạt hóa đáp ứng vận động thích hợp.

Nó là một hệ hoàn ngược âm tính và vì khi gia tăng nhiệt độ trung tâm sẽ khởi phát cả cơ chế làm mất nhiệt còn khi giảm thiểu nhiệt độ trung tâm thì sẽ hoạt hóa các cơ chế sinh nhiệt và giữ nhiệt. Sự hoạt hóa các đúp ứng này của các tác nhân được điều khiển bởi một cơ chế chỉnh hợp trung tâm giống như một chiếc máy điều nhiệt và nó đáp ứng với nhiều loại kích thích như các xung động giác quan phát sinh trong cơn sốt hoặc vã mồ hôi, các xung động ứng xử, lúc luyện tập, các ảnh hưởng nội tiết và có thể cả nhiệt độ của dòng máu lưu hành qua các trung tâm vùng đuới đồi. Theo một chiều nào đó, tất cả các kích thích này chỉnh lại máy điều nhiệt do vậy hoạt hóa các cơ chế bù trừ của mất nhiệt hoặc giữ nhiệt.

Một ví dụ kinh điển của ảnh hưởng nội tiết đối với thân nhiệt là tác dụng của hành kinh. Thân nhiệt trung bình của phụ nữ sau chu kỳ kinh cao hơn giữa lúc bắt đầu hành kinh với thời gian rụng trứng. Những cảm giác nóng bừng kéo theo sau đó toát mồ hôi là nét đặc trưng của tính bất ổn vận mạch, gặp phải ở một số phụ nữ lúc mãn kinh chắc chắn là hậu quả của sự mất cân bằng nội tiết. Sự hoạt hóa tủy thượng thận đáp ứng với lạnh là một ví dụ khác của mối liên quan giữa hệ nội tiết với bộ máy điều hòa thân nhiệt.

Thân nhiệt bình thường Trong thực tế, người ta không định ra chính xác một mức trên của thân nhiệt bình thường vì có những khác biệt nhỏ giữa những người bình thường. Hiếm có những người có các trị số thân nhiệt bao giờ cũng hơi cao hơn các mức "chuẩn" được chấp nhận. Ở một người nào đó cũng có thể có biến thiên đáng kể về thân nhiệt. Tuy vậy, nói chung, nhiệt độ lấy ở miệng trên $99^{o}F$ ($37,2^{o}C$) ở một người nằm nghỉ trên giường có thể chắc chắn chứng tỏ là một dấu hiệu có bệnh. Thân nhiệt có thể thấp tới $96,5^{o}F$ ($35,8^{o}C$) ở những người khỏe mạnh. Nhiệt độ ở hậu môn thường cao hơn nhiệt độ ở miệng 0,5 đến $1,0^{o}F$. Khi thời tiết rất nóng, thân nhiệt có thể tăng thêm 0,5 hoặc thậm chí $1,0^{o}F$.

Thân nhiệt về ban ngày biến thiên rất nhiều ở người khỏe mạnh vào buổi sáng, các trị số nhiệt độ ở miệng $97^{o}F$ ($36,1^{o}C$) là tương đối phổ biến. Thân nhiệt thường tăng lên trong ngày tới đỉnh điểm là $99^{o}F$ ($37,2^{o}C$) hoặc hơn vào khoảng giữa 6 đến 10 giờ tối, rồi hạ dần tới mức tối thiểu vào lúc từ 2 đến 4 giờ sáng. Mặc dầu người ta giả định rằng sự biến thiên nhiệt độ ban ngày như vậy tùy thuộc hoạt động gia tăng trong ngày và nghỉ ngơi ban đêm, song mô hình này không bị đảo ngược ở những người ban đêm thì làm việc còn ban ngày thì ngủ trong những giai đoạn dài ngày. Các mô hình sốt

cao của phần lớn các bệnh ở người cũng có chiều hướng theo mô hình nhiệt ban ngày bình thường này. Sốt có chiều hướng cao hơn, tới "đỉnh điểm" vào buổi chiều, và nhiều người mắc bệnh có sốt có các trị số nhiệt độ tương đối bình thường vào sáng sớm.

Thân nhiệt dễ giao động ở trẻ nhỏ, và những trị số nhiệt độ gia tăng tạm thời sau khi hơi mỏi mệt trong điều kiện thời tiết ấm thường quan sát thấy ở những trẻ này.

Tập luyện gắng sức hoặc kéo dài có thể làm tăng đáng kể thân nhiệt. Chẳng hạn, những người chạy maratông thường có nhiệt độ ở trong khoảng 103,2 và 105,8°F (39 và 41°C). Mặc dù sự gia tăng đáng kể nhiệt độ do luyện tập này có chiều hướng được cân bằng nhờ giãn mạch ngoại vi bù trừ, làm mất nhiệt và tăng thông khí, song các cơ chế bù trừ này có thể thất bại, dẫn tới sốt cao và, nếu không được kiềm chế, sẽ dẫn tới say nóng. Chỉ có thể ngăn chặn được nhiều hậu quả tai hại của việc chạy đường dài bằng cách vẫn giữ các tốc độ chạy nhanh khi nhiệt độ ngoài trời là dưới 82°F (27,8°C), thường là sáng sớm hay xẩm tối và đảm bảo uống đủ nước trước và trong cuộc chạy đua.

Điều hòa rối loạn thân nhiệt. Trong luyện tập có sự mất cân bằng tạm thời giữa sinh nhiệt và mất nhiệt nhưng nhanh chóng lập lại nhiệt độ bình thường lúc nghỉ là do tiếp tục hoạt hóa các cơ chế mất nhiệt. Sự thực, trong luyện tập kéo dài, hiện tượng giãn mạch ngoài da để đáp ứng với một gia tăng thân nhiệt trung ương sẽ ngừng lại để duy trì nhiệt độ trung tâm. Sự thích nghi kém hơn sẽ xảy ra trong khi sốt là vì một khi thân nhiệt tăng đã ổn định rồi thì sinh nhiệt bằng mất nhiệt và cả hai đều ở mức cao hơn trạng thái cơ bản. So với cơ chế tiết mồ hôi thì cơ chế tăng lưu lượng máu tới da đóng một vai trò quan trọng hơn trong việc kiểm soát sinh nhiệt và mất nhiệt khi đang sốt. Lúc bắt đầu sốt, các thụ thể cảm nhiệt cảm nhận thân nhiệt là thấp do đáp ứng về mặt sinh lý nên người ta cảm thấy như bị lạnh. *Sinh nhiệt* gia tăng nhờ run rẩy và *mất nhiệt* giảm đi do co mạch. Những diễn biến này cắt nghĩa cái cảm giác ớn lạnh hoặc rét run là những nét đặc trưng khi sốt bắt đầu. Trái lại, khi nguyên nhân sốt được loại bỏ thì thân nhiệt trở lại bình thường và đáp ứng của người bệnh là cảm giác ấm. Giãn mạch ngoài da, vã mồ hôi và ức chế run rẩy đều là các cơ chế bù trừ cả.

Những khoảng lệch 5°F (chừng 3,5°C) so với thân nhiệt bình thường không ảnh hưởng đáng kể đến các hoạt động của cơ thể. Co giật thường thấy ở trẻ em có nhiệt độ cao hơn 106°F (41,1°C) và người ta cho thấy rằng sổ dĩ não bị thương tổn không hồi phục khi nhiệt độ thường lên tới 108°F (42,2°C) là vì có tình trạng biến chất protein (rối loạn các chức năng bình thường của các enzim). May thay, khi thân nhiệt tăng quá cao tới mức nguy hiểm thì các cơ chế mất nhiệt bất thần được hoạt hóa; do vậy nhiệt độ ở miệng lên tới trên 106°F (41,1°C) là tương đối ít gặp ở người. Ngược lại, khi nhiệt độ tụt xuống 91°F (32,8°C) thì xuất hiện tình trạng mất ý thức, ở mức 86°F (30°C) xuất hiện tình trạng biến nhiệt và từ 83°F đến 84°F (28,5°C) thì xảy ra rung nhĩ chậm. Rung thất xảy ra với các thân nhiệt cực kỳ thấp.

Các triệu chứng toàn thân đi kèm các khoảng lệch thân nhiệt cho đến nay còn chưa được hiểu biết đầy đủ. Chẳng hạn, ở nhiệt độ 102°F (39°C), nhiều người bệnh cảm thấy khó chịu, ngủ gà, yếu mệt và đau toàn thân. Tuy vậy, nhiều người khác vẫn cảm thấy hoàn toàn bình thường. Tại sao một số người lại có khả năng chịu đựng sốt tới mức tốt như vậy, còn một số người khác lại cảm thấy ốm thật sự, vẫn còn là một điều bí ẩn. Có lẽ yếu tố kích thích mang tính thúc đẩy thay vì chính bản thân sốt là yếu tố quyết định các triệu chứng toàn thân. Sản phẩm đại thực bào, yếu tố sinh nhiệt/interleuikin-1 (IL-1) nội sinh có thể cũng có một vai trò trong xuất hiện các triệu chứng toàn thân khi sốt.

CÁC BỆNH CỦA HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Bệnh của các trung tầm điều hòa ở vùng dưới đồi có thể ảnh hưởng đến thân nhiệt. Người ta gặp những trường hợp bị phá hủy các trung tâm kiểm soát các cơ chế giữ nhiệt với hậu quả là hạ thân nhiệt; Phổ biến hơn là các thương tổn não được biểu hiện bởi tăng thân nhiệt; tình huống này có thể xảy ra với các khối u, các bệnh thoái hóa, các tai biến mạch máu, đặc biệt là xuất huyết não, hoặc các bệnh nhiễm trùng có dính líu tới vùng dưới đồi như viêm não chẳng hạn, thân nhiệt các bệnh nhân này đều có thể dẫn tới hậu quả làm mất các nơron và thần kinh đệm. Sốt trung tâm kéo theo mất biến thiên nhiệt ban ngày, không ra mồ hôi, kháng lại các thuốc hạ nhiệt, đáp ứng quá mức với thời tiết lạnh bên ngoài và mất ý thức.

Có nhiều bệnh, mà trúng nóng là một ví dụ điển hình, trong đó các cơ chế trung ương điều hòa lạnh bất thần bị tê liệt và người bệnh ngừng ra mồ hôi bất kể là nhiệt độ người bệnh đang cao. Một số trị số thân nhiệt cao nhất chưa từng thấy ở người [112 đến 113°F (44,4°C)] cũng đã được ghi nhận trong các trường hợp trúng nóng. Thân nhiệt cao quá 114°F (45,6°C) có lẽ không thể phù hợp cho sự sống.

TĂNG SINH NHIỆT Những người bệnh nhiễm độc tuyến giáp có biểu hiện sinh nhiệt quá mức, và thân nhiệt của họ thường cao hơn bình thường 1 - 2°F.

RỐI LOẠN MẤT NHIỆT Người bệnh *suy tim xung huyết* thường có thân nhiệt tăng từ 0,5 đến 1,5°F. Sở dĩ tăng như vậy có lẽ là do sự tỏa nhiệt bị giảm sút là hậu quả của giảm cung lượng tim, giảm lưu lượng máu ngoài da (tăng cách nhiệt của trung tâm điều nhiệt), hiệu quả các nhiệt của phù, và sinh nhiệt tăng do tăng hoạt tính cơ hô hấp vì khó thở. Mặt khác, người bệnh suy tim chắc là có những nguyên nhân khác gây sốt, như nghẽn tĩnh mạch, tắc mạch và nhồi máu phổi, nhồi máu cơ tim, viêm phổi và nhiễm trùng đường tiết niệu. Tuy vậy, vì bệnh nhân thường xuyên sốt nhẹ ngay cả khi không có các biến chứng như vậy cho nên nguyên nhân có thể vẫn là do rối loạn tuần hoàn.

Những người mắc bệnh ngoài da như *vẩy cá* và *không có tuyến mồ hôi bẩm sinh* có thể bị sốt nếu môi trường xung quanh ấm vì mất khả năng mất nhiệt ở bề mặt cơ thể. Nhưng người không có tuyến mồ hôi bẩm sinh mất năng lực chủ động giãn mạch ngoài da và do vậy không có khả năng tỏa nhiệt ít ra bằng hai cơ chế. Các thuốc làm ảnh hưởng đến chế tiết mồ hôi chẳng hạn như atropin, scoplanin, phenothiazin, các chất ức chế men monoamin oxidaza, glutethimid, acid diethylamid lysergic (LSD), amphetamin và các khí gây mê, cũng có thể làm tăng nhiệt độ.

Những người bệnh bỏng nặng có chiều hướng tăng thân nhiệt có lẽ do nhiều lớp gạc phủ lên làm cản trở thoát nhiệt mặc dầu có những vùng rộng da để hở; những người bệnh này còn lâm vào tình trạng tăng chuyển hóa nên quá trình sinh nhiệt gia tăng.

SINH BỆNH HỌC CỦA SỐT

Sốt có thể do nhiều yếu tố kích thích gây ra, bao gồm vi khuẩn và nội độc tố của nó, virus, nấm, xoắn khuẩn; các phản ứng miễn dịch; các chất hormon và điển hình là progesteron; thuốc men; và các polinucleotid tổng hợp như poly I: polyC. Các chất này, được gọi chung là *các chất sinh nhiệt ngoại sinh* vừa có nhiều loại vừa phức hợp. Người ta cho rằng các chất này tác động thông qua một chất trung gian gọi là *chất sinh nhiệt nội sinh* (CSN). Phần lớn hiểu biết của chúng ta về chất sinh nhiệt nội sinh xuất phát từ các kết quả thực nhiệm trên súc vật. Hiện nay, CSN được coi là đồng nhất với Interleukin-1 (IL-1), một sản phẩm của tế bào đơn nhân và đại thực bào khởi phát nhiều phản ứng được gọi chung là "đáp ứng của giai đoạn cấp tính". CSN/IL-1 là một đapetit có trọng lượng phân tử chừng 15.000 được tổng hợp để đáp ứng với các chất sinh nhiệt ngoại sinh. Ngoài các trung tâm điều hòa thân nhiệt ở phần trước vùng dưới đồi ra, còn có các mục tiêu khác đối với CSN/IL-1 bao gồm các tế bào limpho B và T, các tế bào tủy trong tủy xương, các tế bào trung tính trưởng thành, tế bào xơ, cơ vân, tế bào gan và các nơron của não tạo ra các tín hiệu ngủ sóng ngắn. Hoạt động của CSN/IL-1 tại mỗi vị trí này hoàn toàn khác nhau và với một số mục tiêu nó dính líu đến vai trò trung gian đối với các sản phẩm chuyển hóa của prostaglandin đặc hiệu.

Khi CSN/IL-1 gắn các nơron cảm nhiệt với vùng trước thị giác của vùng dưới đồi thì xảy ra tăng đột ngột quá trình sinh nhiệt trong cơ bắp (rùng mình) tiếp theo là giảm mất nhiệt (co mạch ngoài da, và "sởn gai ốc", nghĩa là "rùng mình"). Thân nhiệt trung tâm gia tăng và đạt tới một điểm cao ổn định trong thế cân bằng giữa sinh nhiệt và mất nhiệt. Nhiệt độ của máu đến trước vùng dưới đồi tương đương với một "điểm chuẩn mới".

Ở bên trong vùng dưới đồi, CSN/IL-1 thể hiện hoạt động bằng cách kích thích quá trình tổng hợp prostaglandin nhóm E từ acid arachidonic được giải phóng từ các màng tế bào mục tiêu. Đặc biệt, prostaglandin E1 (PGE1) hoạt hóa sự sinh nhiệt và các cơ chế giữ nhiệt bằng cách thúc đẩy quá trình tổng hợp adenyl monophosphat vòng (AMP vòng). Các diễn biến hóa học chính xác như thế nào là vấn đề còn cần được làm sáng tỏ; tuy vậy, người ta có thể gắn các tác dụng hạ nhiệt của aspirin và những thuốc chống viêm không phải corticoid cho sự ức chế của chúng đối với men cyclo-oxygenaza và hiệu quả ngăn chặn quá trình tổng hợp PGE1 và PGE2.

Các glucocorticoid có tác dụng hạ nhiệt thông qua các cơ chế phức tạp hơn bao gồm cả ức chế sản xuất CSN/IL-1 ngoại vi và giải phóng acid arachidonic trung tâm. Sốt trái với tăng thân nhiệt quá mức, do các nguyên nhân khác mà trong trường hợp này không có tình trạng CSN/IL-1 đặt lại chuẩn của trung tâm điều nhiệt; các trị số nhiệt độ trung tâm tăng là vì các cơ chế mất nhiệt không có khả năng giữ cân bằng với sinh nhiệt nữa.

CSN/IL-1 đóng một vai trò chủ chốt trong việc khởi phát đáp ứng miễn dịch bằng cách hoạt hóa các tế bào T hỗ trợ gây cảm ứng để tổng hợp đa-peptid interleukin-2 (IL-2) là tác nhân gây ra hiện tượng đáp ứng quá mức của các tế bào T đơn dòng. Hơn nữa, quá trình phát sinh phân bào nguyên nhiễm của tế bào T để đáp ứng với IL-2 được tăng cường nếu người bệnh sốt và đạt mức tối ưu ở nhiệt độ $103^{O}F$ ($39,5^{O}C$). Bằng cách này, người ta thấy cảm ứng sốt tác động một hoàn ngược dương tính trong đáp ứng miễn dịch đặc hiệu. Sự tăng sản tế bào B và sản xuất kháng thể đặc hiệu cũng được tăng cường thêm nhờ IL-1.

CSN/IL-1 huy động các tế bào tủy từ các kho trong tủy xương, và có hoạt tính hóa ứng động với các tế bào trung tính và tế bào đơn nhân và gây cảm ứng phóng thích tiêu thể trong các tế bào trung tính. Nó cũng kích thích cơ chế oxy hóa diệt khuẩn của tế bào trung tính. Do vậy, các cơ chế viêm không đặc hiệu chủ chốt khả dĩ tiêu trừ được các vi khuẩn đã được khởi phát nhờ tác dụng của CSN/IL-1.

Các tác dụng khác kém xác định hơn của CSN/IL-1 dường như cũng đóng góp vào các cơ chế kháng khuẩn và bảo vệ trong khi đang mắc bệnh nhiễm trùng. Các tác dụng này bao gồm gây cảm ứng làm giảm nồng độ sắt trong máu và hạ thấp nồng độ kẽm huyết tương. Sắt là yếu tố tăng trưởng chủ yếu đối với nhiều vi sinh vật. Quá trình tổng hợp protein trong giai đoạn cấp diễn ở gan được gia tăng lên. Các protein này gồm các yếu tố bổ thể và protein phản ứng C, có thể tham gia trực tiếp vào các hoạt động kháng khuẩn cũng như haptoglobin, ceruloplasmin, một số các chất ức chế men proteaza, fibinogen và protein dạng tinh bột A trong huyết thanh. Vai trò chính xác của nhiều trong số các protein này trong sự phòng vệ vật chủ cần được làm sáng tỏ, nhưng ít ra cũng có một số có năng lực điều hòa các quá trình viêm được khởi phát trong khi nhiễm trùng.

CSN/IL-1 huy động các acid amin từ cơ thông qua một cơ chế thủy phân protein nhờ vai trò trung gian của men cyclo-oxygenaza và PGE1. Sự huy động này có thể bị cản trở bởi các chất ức chế men cyclo-oxygenaza và người ta cho rằng có chức năng cung cấp các acid amin như là các chất dinh dưỡng cho các tế bào khác. Sự sản xuất và thoái biến PGE1 trong cơ bắp được tăng cường khi người bệnh bị sốt; đây là dấu hiệu chỉ dẫn một cơ chế hoàn ngược tích cực trong sự kiện này vì có một sự kích thích các đáp ứng miễn dịch. Trong các trạng thái sốt, các cơ bắp có thể bị tiêu đi nghiêm trọng làm giảm sút thể trọng, có khi mất tới một kilôgam mỗi ngày. Các triệu chứng đau các bắp cơ khi đang sốt có thể điều trị bằng aspirin và các thuốc hạ nhiệt khác và có thể phản ánh sự ức chế dị hóa trong cơ do các men proteaza của tiêu thể.

CSN/IL-1 hoạt hóa các nguyên bào xơ để tổng hợp ra chất tạo keo. Người ta cho rằng hiện tượng này góp phần vào các đáp ứng sửa chữa các mô tế bào trong khi mắc bệnh nhiễm trùng. Sự sản xuất IL-1 tại chỗ có thể góp phần vào các quá trình viêm cơ vị trí đặc hiệu chẳng hạn như thương tổn khớp đang viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm quanh chân răng, và thậm chí cháy nắng (sự sản xuất tế bào sừng của IL-1 được cảm ứng bởi tia tử ngoại).

Cuối cùng CSN/IL-1 được chứa trong các tế bào sao và được tế bào này giải phóng trong não có thể chẳng những gây sốt trong khi đang chảy máu não mà còn hoạt hóa các nơron gây ngủ sóng chậm. Tình trạng ngủ gà và ngủ lâu đặc trưng của các bệnh có sốt có thể bắt nguồn từ tác dụng của CSN/IL-1 và đó là các cơ chế bảo vệ bổ sung.

Cả sốt lẫn những diễn biến đặc hiệu thông qua vai trò trung gian của phân tử CSN/IL-1 gây sốt có một vai trò rộng lớn và chỉnh hợp cao độ trong các đáp ứng đặc thù với các bệnh nhiễm trùng và (hoặc) viêm cấp diễn. Một số đáp ứng này, có thể được xem là có tính bảo vệ, còn các đáp ứng khác thì góp phần vào các triệu chứng và dấu hiệu có hại. Vì tính phức tạp này nên người ta không ngạc nhiên về điều không nhất trí xung quanh nhu cầu điều trị sốt bằng thuốc hạ nhiệt hay các biện pháp khác. Người ta đã thống nhất ý kiến về triệu chứng học nhưng chưa nhất trí về các cơ chế phòng vệ bình thường bao gồm đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và sự huy động các chất dinh dưỡng cần thiết để thúc đẩy quá trình hồi phục có kết quả.

CÁC RỐI LOẠN CÓ KÈM NHIỆT ĐỘ CAO

Các hội chứng trúng nóng. Bốn hội chứng lâm sàng thấy có kết hợp với nhiệt độ cao của môi trường: *chuột rút do nóng, kiệt sức vì nóng, gắng sức trong môi trường nóng, và đột quỵ do nóng*. Mặc dầu mỗi thực thể này có thể tách khỏi thực thể khác trên địa hạt lâm sàng, song giữa chúng có sự chồng chéo đáng kể và chúng có thể được xem như một loạt các hội chứng nằm trên cùng một hình ảnh duy nhất. Tần số các hội chứng trúng nóng không được biết, song trong một mùa hè thông thường báo cáo có chừng 200 trường hợp trúng nóng. Trong một đợt nóng vào tháng sáu năm 1984 có một mức gia tăng 35 phần trăm trong tử vong tại thành phố New York hầu hết là do tăng tỉ lệ chết ở người cao tuổi đang sống tại nhà. Các hội chứng trúng nóng trước hết xảy ra với các nhiệt độ cao (> 90^{o}F) và độ ẩm tương đối cao (> 60%), và những người cao tuổi, những người mắc bệnh tâm thần hoặc nghiện rượu hoặc đang uống thuốc chống loạn tâm thần, thuốc lợi tiểu, các thuốc chống tăng tiết cholin, và những người ở những nơi ít được không khí, không có phương tiện điều hòa không khí là những người dễ bị nhất. Hội chứng trúng nóng đặc biệt xảy ra ưu thế trong những ngày đầu của một đợt nóng trước khi người ta có thể thích nghi với khí hậu có hiệu quả. Các biện pháp dự phòng bao gồm uống thêm nhiều nước khi ra nắng và bảo đảm cho những người dễ bị trúng nóng, đặc biệt người cao tuổi và trẻ còn nhỏ, được mặc áo mỏng, tắm mát nhiều lần, ở lại trong một môi trường mát và tránh hoạt động thể lực căng thẳng, các biện pháp này có thể giúp ngăn ngừa được hội chứng say nắng, nhất là đột quỵ do nóng.

THÍCH NGHI KHÍ HẬU. Cơ chế cơ bản theo đó người ta thích nghi với các nhiệt độ quá cao còn chưa được biết rõ. Thích nghi khí hậu không khí là tăng ngưỡng chế tiết mồ hôi. Tuy vậy, tiết mồ hôi là biện pháp tự nhiên hữu hiệu nhất để chống lại stress do nóng và có thể thực hiện được mà không làm thay đổi hoặc thay đổi ít trung tâm nhiệt của cơ thể. Khi mồ hôi vẫn tiếp tục chảy thì người ta vẫn có thể chịu đựng được đáng kể các trị số nhiệt độ cao miễn là được cung cấp đủ nước và natri clorua là những thành phần sinh lý quan trọng nhất của mồ hôi. Nồng độ natri clorua biến thiên giữa nồng độ của dịch kẻ cả với nồng độ rất thấp và năng lực chế tiết mồ hôi với thành phần natri clorua thấp và năng lực gia tăng lượng mồ hôi là cơ chế quan trọng giữ muối trong điều kiện thời tiết nóng bức. Giãn các mạch máu ngoại vi để phân tán bớt nhiệt là một biện pháp quan trọng khác để thích nghi với các nhiệt độ nóng. Những thay đổi khác gồm giảm thể tích tuần hoàn toàn phần, giảm lưu lượng máu tới thận, tăng hormon chống bài niệu (ADH) cũng như aldosteron, giảm natri trong nước tiểu và tăng tần số và thở và mạch. Thông thường, thích nghi khí hậu phải mất 4 đến 7 ngày. Hội chứng tăng aldosteron có thể dẫn tới hậu quả mất kali, và có thể trở nên trầm trọng thêm nếu thay thế bằng natri mà không đồng thời bù đủ kali. Lúc đầu có một tình trạng gia tăng cung lượng tim song vì stress do nóng vẫn tồn tại nên tuần hoàn tĩnh mạch giảm và có thể xảy ra suy tim. Nếu nhiệt độ môi trường vượt quá thân nhiệt cứ tiếp diễn thì nóng được duy trì và bị sốt cao.

CHUỘT RÚT DO NÓNG. Cảm giác chuột rút do nóng, còn gọi là "Chuột rút của công nhân mỏ" và "chuột rút của người đốt lò" là hội chứng say nóng lành tính nhất. Chuột rút được đặc trưng bởi cảm giác đau vì co thắt các cơ tự chủ và thường diễn ra tiếp theo luyện tập gắng sức. Nói chung chỉ những người thể lực tốt mới thấy hội chứng này. Nhiệt độ bên ngoài không cần vượt quá thân nhiệt và không bắt buộc phải trực tiếp ở ngoài nắng. Thân nhiệt thường không cao. Co rút cơ thường xảy ra sau khi vã mồ hôi quá mức hoặc thậm chí có thể xảy ra nhanh hơn khi luyện tập căng thẳng khi trời lạnh ở những người mặc quá dày mà không được huấn luyện. Các bắp thịt ở các cơ chịu đựng nhiều nhất hoạt động thể lực nên thể hiện dễ bị chuột rút nhất. Thăm khám thực thể người bệnh thấy bình thường ngoài các cơn kịch phát. Định lượng máu cho thấy nồng độ natri clorua giảm. Một nét đặc trưng là bài xuất các ion này trong nước tiểu giảm. Điều trị bằng natri clorua, bù natri clorua và nước làm ngừng rõ rệt các cảm giác chuột rút và điều này hậu thuẫn cho giả thuyết nói rằng nguyên nhân chuột rút do nóng là tiêu kiệt các chất điện giải chủ chốt này. Đôi khi chuột rút còn dính líu cả đến các cơ thành bụng giống một cấp cứu trong khoang bụng. Những người này đã bị giải phẫu thăm dò vì chẩn đoán lầm và thường chịu hậu quả tai hại. Nếu bù muối trước khi định giải phẫu thì có thể đã tránh được các cuộc mổ xẻ như vậy.

SAY NÓNG. Say nóng, hoặc trụy mạch do nóng,

có lẽ là hội chứng nóng thường gặp nhất. Nó tiêu biểu một sự thất bại của các đáp ứng tim mạch đối với nhiệt độ cao bên ngoài và đặc biệt hay gặp ở những người cao tuổi đang dùng các thuốc lợi tiểu. Yếu mệt, chóng mặt, nhức đầu, chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, mót đại tiện và ngất xỉu có thể là những triệu chứng trước khi trụy mạch. Trụy mạch do nóng xảy ra ở cả những người hoạt động thể lực lẫn những người sống tĩnh tại. Khởi đầu thường đột ngột và thời gian trụy mạch chóng vánh. Trong giai đoạn cấp diễn người bệnh trông tái mét. Da lạnh và dính, đồng tử giãn. Huyết áp có thể thấp và áp lực mạch tăng. Vì người bệnh kiệt sức lâu trước khi trúng nóng nên thân nhiệt có thể trên mức bình thường hoặc bình thường. Thời lượng chịu nóng và mức độ chảy mồ hôi quyết định tình trạng cô đặc máu. Xử lý bao gồm đưa người bệnh ra nơi mát và để người bệnh nằm. Thường sau đó người bệnh tự hồi phục. Truyền dung dịch mặn hay máu toàn phần chỉ rất hãn hữu mới cần thiết. Mặc dầu cơ chế sinh bệnh của say nóng không phải trước hết do kiệt nước và muối, song chắc là việc duy trì các chất điện giải này sẽ ngăn ngừa say nóng ở những người tiếp xúc với nhiệt độ cao.

GẮNG SỨC TRONG MÔI TRƯỜNG NÓNG. Hội chứng này xảy ra, ở những người bản thân phải gắng sức trong môi trường nóng (chừng 80^{O}F) mà độ ẩm lại tương đối cao. Hội chứng này đặc biệt hay gặp ở những vận động viên chạy bước vào cuộc thi không thích nghi đầy đủ, làm quen với điều kiện mới không thỏa đáng hoặc uống nước không đủ (trước và trong cuộc đua). Tình trạng béo phì, tuổi và tình trạng trúng nóng trước đó là các yếu tố thuận lợi. Trái với đột quỵ do nóng kinh điển, những người phải gắng sức trong môi trường nóng thường chảy mồ hôi tự do và thân nhiệt thường thấp hơn (102 đến 104^{O}F khác với 106^{O}F hoặc cao hơn trong đột quỵ do nóng) - Các triệu chứng gồm nhức đầu, dựng lông ở ngực và cánh tay, ớn lạnh, thở dốc, buồn nôn, nôn mửa, chuột rút, thất điều, dáng đi không vững và tiếng nói rời rạc. Ở một số người xảy ra tình trạng mất ý thức. Khám thực thể cho thấy nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, và có dấu hiệu giảm lực cản ngoại vi. Các dữ kiện labô cho thấy máu cô đặc, tăng natri-máu, hoạt tính của một số enzim của gan và cơ không bình thường, hạ canxi-huyết, hạ phospho-huyết và, trong một số trường hợp, hạ đường huyết. Cũng có người bệnh giảm tiểu cầu, huyết tán, đông máu trong lòng mạch rải rác, tiêu cơ vân, đái ra myoglobin và hoại tử ống thận cấp. Thương tổn nội mạch máu có thể lan rộng và góp phần làm tăng các biến thiên này cũng như làm tăng tình trạng suy sụp các cơ quan. Các biến chứng nặng như vậy có thể tránh được nếu điều trị khẩn trương bằng cách đặt nạn nhân trên những lớp khăn lạnh để hạ nhiệt độ trung tâm xuống 100,4^{O}F (38^{O}C) càng nhanh càng tốt, xoa bóp các chi để cải thiện lưu thông máu từ trung tâm ra ngoại vi, và tiêm truyền, trước hết là các dụng dịch mặn - ngọt nhược trương - Nạn nhân phải được đưa vào viện theo dõi trong 38 giờ.

Có thể ngăn ngừa tai nạn gắng sức trong môi trường nóng bằng cách.

1) Thi chạy vào sáng sớm (trước 8 giờ) lúc nhiệt độ và độ ẩm còn thấp.

2) Giáo dục các vận động viên trước khi bước vào chạy thi nên uống đủ 300ml nước 10 phút trước khi chạy thi và cứ 3 đến 4km lại uống thêm 250ml nữa (nên tránh các dung dịch mặn và ngọt).

3) Đặt các trạm hỗ trợ cách nhau 5km

4) Hướng dẫn các vận động viên không tăng tốc độ khi gần hết cuộc thi và

5) Tránh uống rượu trước cuộc thi

ĐỘT QUỴ DO NÓNG. Sốt cao do nóng, đột quỵ do nóng. hoặc trúng nắng là những biến cố thường gặp nhất ở người cao tuổi đang mắc một bệnh mạn tính trước đó - Trong các bệnh này có vữa xơ động mạch và suy tim, nhất là khi người bệnh dùng thuốc lợi tiểu. Các bẩm tố khác gồm đái tháo đường, nghiện rượu, việc dùng các thuốc chống đẳng trương tiết cholin và các bệnh ngoài da mà có thể làm khó mất nhiệt như loạn sản ngoại bì, không có tuyến mồ hôi bẩm sinh hoặc xơ cứng bì nặng. Đột quỵ do nóng còn hay gặp ở những tân binh đang huấn luyện cơ bản và trong một số ít trường hợp chạy thi đường dài. Cơ chế gây đột quỵ do nóng thì chưa rõ. Mặc dầu phần lớn người đột quỵ do nóng không ra mồ hôi nữa nhưng một số vẫn còn ra. Co mạch trong đột quỵ do nóng ngăn chặn tỏa nhiệt từ trung tâm song co mạch là nguyên nhân hay hậu quả thì còn chưa rõ. Trực tiếp ra nắng không nhất thiết là một điều kiện tiên quyết. Có thể có một vài triệu chứng báo trước đột quỵ do nóng, và mất ý thức có thể là dấu hiệu đầu tiên. Một số khác có thể khó chịu vì nhức đầu, chóng mặt, choáng váng, đầy bụng lú lẫn

hoặc thở mạnh. Có thể xuất hiện hôn mê trong một số trường hợp nặng.

Sốt cao và kiệt sức là những dấu hiệu có ý nghĩa khi thăm khám thực thể. Nhiệt độ trực tràng trên $106^{o}F$ ($41,1^{o}C$) là thường và các trị số thân nhiệt nội tạng có thể cao tới 112 - $113^{o}F$ ($44,4^{o}C$) đã được ghi nhận. Da nóng và khô, và trong phần lớn các trường hợp không có mồ hôi. Huyết áp thường là thấp. Các cơ mềm dẻo, các phản xạ gân xương có thể giảm. Tùy theo mức độ nặng nạn nhân có thể lâm vào tình trạng ngủ lịm, sững sờ hoặc hôn mê. Sốc thường gặp trong các trường hợp không thể chữa được.

Thử nghiệm máu và nước tiểu có thể có một vài thay đổi. Cô đặc máu là thường gặp. Tăng bạch cầu mang tính đặc trưng cũng như protein - niệu, trụ-niệu và tăng urê-huyết. Thường có nhiễm kiềm hô hấp, tiếp theo là nhiễm acid chuyển hóa, tăng acid latic-máu là thường có. Nồng độ kali huyết thanh bình thường hoặc thấp và thường có hạ canxi-huyết và giảm phosphat-huyết. Ngoài nhịp tim nhanh và loạn nhịp xoang ra, điện tâm đồ còn có thể cho thấy có sóng T dẹt rồi đảo ngược và đoạn ST chệch xuống. Hoại tử cơ tim lan tỏa nhưng không có dấu hiện điện tâm đồ nhồi máu cơ tim đã được báo cáo. Những thử nghiệm labô khác cho kết quả bất thường đáng quan tâm là giảm tiểu cầu, thời gian chảy máu kéo dài, thời gian đông máu và thời gian protronbin kéo dài, không có fibrinogen-huyết và có tình trạng tiêu fibrin và đông máu nội mạch lan tỏa. Tất cả các yếu tố này đều là nguyên nhân gây chảy máu lan tỏa. Thương tổn gan là thường thấy, nó xuất hiện 24 đến 36 giờ sau khi vào viện với nét đặc trưng là vàng da rõ về lâm sàng và thường có thay đổi các hoạt tính enzim của gan. Suy thận là một biến chứng thường gặp trong đột quỵ do nóng.

Những nạn nhân đột quỵ do nóng có thể chết trong vòng vài giờ sau khi phát hiện hoặc có thể chết vì các biến chứng như suy thận cấp chẳng hạn. Tuy vậy, có một số nạn nhân bị chết nhiều tuần sau đợt cấp diễn, thường vì nhồi máu cơ tim, suy tim, suy thận, viêm phế quản phổi hoặc biến chứng nhiễm khuẩn máu. Trong các trường hợp này, khám nghiệm tử thi có thể thấy thương tổn nhu mô lan rộng ở nhiều cơ quan nội tạng hoặc do bản thân sốt cao hoặc do xuất huyết ở não, tim, thận hoặc gan.

Đột quỵ do nóng đòi hỏi các biện pháp điều trị tích cực. Thời gian là yếu tố quan trọng bậc nhất. Nạn nhân cần được đặt ở nơi mát có không khí lưu thông tốt và cởi hết quần áo ngoài. Vì sinh bệnh của đột quỵ do nóng liên quan đến sự suy sụp cơ chế điều hòa nhiệt là ngừng ra mồ hôi nên phải dùng các biện pháp tỏa nhiệt bên ngoài. Biện pháp hữu hiệu nhất là tắm cho người bệnh trong một bồn nước đá và hình như không có biện pháp thay thế nào hữu hiệu hơn. Tắm bằng nước đá không gây ra sốc hoặc kích thích co mạch ngoài da có ý nghĩa và chỉ nên tắm như vậy trong một thời gian ngắn nhất. Nạn nhân cần được một y tá hay bác sĩ giám sát thường xuyên và phải kiểm soát nhiệt độ đo ở trực tràng. Nên ngừng tắm nếu nhiệt độ tụt xuống dưới $101^{o}F$ ($38,3^{o}C$) nhưng phải điều trị lại nếu vẫn sốt. So với tắm bằng nước đá thì các hình thức điều trị khác kém hữu hiệu hơn, song nếu không có điều kiện tắm nước đá thì đắp bằng các khăn ẩm và lạnh và dùng quạt cũng có thể đem lại kết quả thỏa mãn. Sau khi ngâm mình trong nước đá phải đặt nạn nhân trong một buồng mát, được thông khí tốt. Phải tiến hành xoa bóp ngoài da trong thời gian nằm trong buồng mát vì động tác này kích thích sự tuần hoàn của máu ngoại vi đã được làm mát trở lại não và các nội tạng đã bị quá nóng và giúp cho gia tăng thoát nhiệt. Nạn nhân cần được truyền các dung dịch dạng tinh thể nhược trương. Phenothiazin có thể hữu ích nhằm giảm sốt run rẩy. Các thuốc kích thích như epinephrin và thuốc ngủ đều chống chỉ định. Nên đặt một ống thông Swan-Ganz và cần giám sát lượng bài niệu. Kịp thời tắm lạnh bằng nước đá, xoa bóp các chi, truyền dịch thích đáng, đồng thời đảm bảo đường thở thông suốt; tránh sặc, xử lý hôn mê và co giật, theo dõi loạn nhịp tim sẽ giúp cứu sống phần lớn nạn nhân, nhất là khi nạn nhân là những người trẻ và không mắc bệnh gì trước đó. Điều không may là những người cao tuổi nghèo khó, ốm đau thường không được phát hiện mãi vài giờ sau khi bị trúng nóng nên kết thúc kém may mắn hơn. Phải tránh cả mất nước lẫn suy tim - Nên truyền máu tươi trong trường hợp đang chảy máu và nếu có dấu hiệu đông máu nội mạch rải rác thì phải dùng heparin (7500 đơn vị trong một giờ)- Đái ít dai dẳng là chỉ định tiến hành sớm thẩm phân

Sốt cao ác tính

NGUYÊN NHÂN Sốt cao ác tính (SCAT) bao gồm một nhóm các rối loạn mang tính di truyền mà nét đặc trưng là tăng mau lẹ thân nhiệt từ $102,2^{o}$ đến $107,6^{o}F$ (39 đến $42^{o}C$) khi hít phải thuốc mê

như halothan, methoxyfluran, cyclopropan và ethyl ête hoặc các thuốc giãn cơ, đặc biệt là succinylcholin. Trong hình thái bệnh có cơ chế di truyền trội tự thân thì bình thường giữa các cơn mặc dầu chừng chỉ ở 50 phần trăm người bệnh tăng hoạt động men creatin phosphokinaza (CPK) và trong 90 phần trăm. Cơ của những người này co khi dùng caffein, halothen hoặc hexamethonium, những thuốc này chỉ gây những thay đổi không đáng kể ở cơ người bình thường. Một thể thứ hai di truyền theo kiểu lặn xuất hiện ở con trai và, ít hơn ở con gái, với một số dị thường bẩm sinh gồm tầm vóc thấp bé, các tinh hoàn không di chuyển xuống dưới, uốn cột sống thắt lưng, gù lồng ngực, ngực gù, có nếp da cổ, xương vai có cánh, cằm nhỏ, dái tai thấp, khe mi xếch trái với dạng người Mông Cổ. Hình thái này gọi là *hội chứng King*. SCAT còn được mô tả trong nhiều bệnh cơ gồm nhược cơ bẩm sinh, bệnh trung tâm điều nhiệt, và bệnh loạn dưỡng cơ Duchene tần số thể di truyền theo kiểu trội tự thân là 1:50000 đến 1:100000.

BỆNH SINH, Thuốc tiền mê làm phóng thích canxi từ màng của lưới cơ tương của tế bào cơ, nó mang khuyết tật dự trữ ion này. Hậu quả là tăng đột ngột canxi của cơ tương. Các ion canxi hoạt hóa men ATP-aza của cơ, biến adenosin triphosphat (ATP) thành adenosin diphosphat, rồi phosphat và nhiệt năng. Còn có tình trạng ức chế tropamin, làm mất đồng bộ quá tình phosphoryl-hóa oxy-hóa, hoạt hóa men phosphorilaza kinaza, và gia tăng quá trình tiêu glucoza. Co cơ xuất hiện, cũng như những diễn biến hóa học, dẫn tới kết quả sinh nhiệt.

BIỂU HIỆN Có thể nghi có SCAT nếu thấy giãn cơ không tốt khi cho thuốc tiền mê và thấy các bó cơ nổi rõ nếu cho succinylcholin. Ở một số người bệnh, cứng hàm khi đặt ống nội khí quản là dấu hiệu đầu tiên của co cơ. Mặc dầu tăng thêm thân nhiệt là hậu quả của co cơ song nó có thể tăng rất mau lẹ và nếu thân nhiệt không được giám sát thì các dấu hiệu đầu tiên có thể là da nóng, nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp tim. Ngoài sốt cao, còn có tình trạng cứng cơ, hạ huyết áp và nổi vân tím.

Thử nghiệm labô giai đoạn đầu cho thấy nhiễm toan hô hấp và chuyển hóa, tăng kali-huyết và tăng magiê-huyết, đồng thời tăng acid lactic và acid pyruvic trong máu. Các biến chứng muộn gồm sưng cơ bắp, phù phổi, đông máu rải rác trong lòng mạch và suy thận cấp.

ĐIỀU TRỊ Sốt cao ác tính là một cấp cứu nội khoa. Phải ngừng tiến hành giải phẫu và chườm lạnh cho người bệnh bằng nước đá. Người bệnh phải được thở oxy 100% đồng thời truyền natri bicarbonat để chống lại nhiễm toan chuyển hóa nặng. Cần gây bài niệu mạnh bằng truyền dịch và tiêm thuốc lợi tiểu để giảm myoglobin-huyết và tăng kali-máu. Liệu pháp đặc hiệu bao gồm truyền nhanh tĩnh mạch natri dantrolen 1mg/kg. Phải tiếp tục truyền nhỏ giọt thuốc này cho đến khi các triệu chứng bắt đầu thuyên giảm hoặc dùng tới liều tối đa duy nhất là 10mg/kg - Liệu pháp này có thể được nhắc lại nếu các triệu chứng tái phát. Còn phải dùng cả procainamid để chống loạn nhịp, với liều lượng 0,5 đến 1mg/kg trong một phút có giám sát bằng điện tâm đồ.

DỰ PHÒNG Vì hội chứng này có chiều hướng xảy ra trong các gia đình nên điều mấu chốt là phải phát hiện được xu hướng này. Cần giám sát thân nhiệt cho tất cả mọi người bệnh đang gây mê, cách tốt nhất là hỏi kỹ tiền sử trong gia đình. Việc thăm khám người bệnh trước khi mổ thường không giúp ích được gì là vì người bệnh dễ bị SCAT có thể hoàn toàn bình thường lúc ngoài cơn. Một số trường hợp thấy tăng các khối cơ, một số thấy các vùng cơ yếu đi, một số có co rút cơ tự phát và một vài người bệnh thấy toàn bộ cơ yếu hẳn đi. Trong một số người bệnh này, men CPK tăng, song ở nhiều người bệnh hoạt tính của men này hoàn toàn bình thường. Cho uống dantrolen để dự phòng không thấy có kết quả. Ở những người dễ bị CSAT, cần tiến hành giải phẫu bằng gây tê tủy sống, gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê cục bộ. Nếu không thể làm được như vậy thì cách an toàn nhất có lẽ là phối hợp pentothal với diazepam. Men phosphorylaza A tăng và men adenylat cyclaza tăng trong các bắp cơ của người bệnh SCAT đồng thời với co cơ là các dấu tích hóa sinh hữu ích của SCAT.

Hội chứng dùng thuốc an thần ác tính (HDTAA)

Những nét đặc trưng của hội chứng này là cứng cơ, sốt cao, giảm ý thức, và loạn chức năng tự chủ. Cứng cơ và liệt vận động chốc lát xuất hiện đồng thời với sốt lên tới $106^{o}F$ ($41^{o}C$). Ý thức giao động từ tỉnh đến mê. Loạn chức năng tự chủ biểu hiện bằng nhịp tim nhanh, huyết áp giao động, vã mồ hôi, khó thở và bí đái. Những thay đổi labô gồm tăng bạch cầu (15000 đến 30000) và tăng men CPK. Hội chứng này xuất hiện sau khi dùng các thuốc an thần mạnh

với liều điều trị mạnh. Phần lớn các trường hợp đã được báo cáo là có dùng haloperidol. Thiothixen hoặc piperazin, phenothiazin. Thanh niên nam chiếm ưu thế. HDTAA kéo dài 5 đến 10 ngày sau khi ngừng uống thuốc an thần, và có thể kéo dài hơn sau khi bệnh nhiễm trùng đã thuyên giảm. Tỉ lệ tử vong chung là 20 phần trăm, và những trường hợp không thể chữa được đã xảy ra mãi 30 ngày sau khi khởi bệnh và thường chết do suy thận hoặc loạn nhịp tim. Mặc dầu bệnh căn của HDTAA còn chưa rõ, song có điều rõ là nó giống SCAT và sự thể là SCAT thấy xảy ra sau khi người bệnh dùng thuốc an thần đã tỉnh củng cố giả thuyết nói rằng HDTAA có thể là một biến thái của SCAT. Không có trị liệu đặc hiệu nào đối với HDTAA, mặc dầu vậy cũng nên dùng natri dantrolen nếu các biện pháp hỗ trợ như chườm lạnh và ngừng thuốc không cải thiện được tình hình.

CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN NHIỆT ĐỘ THẤP

Thích nghi lạnh. Tình trạng sức đề kháng gia tăng đối với thương tổn do lạnh là kết quả của việc tiếp xúc với một môi trường tuy lạnh nhưng còn chịu đựng được. Các đáp ứng thích nghi gồm thích nghi hoàn toàn để bảo vệ các phần thân thể tiếp xúc khỏi bị mất nhiệt lượng, thích nghi chuyển hóa để cung cấp mức sinh nhiệt lớn hơn nhằm bù lại lượng nhiệt mất đi gia tăng, và các thích nghi ứng xử và thần kinh nhằm giảm thiểu hoặc sterss lạnh hiệu hữu hoặc sự khó chịu do hạ thân nhiệt còn có thể chịu đựng được về mặt sinh lý. Trái với thích nghi nóng, không thể mô tả những thay đổi sinh lý thích nghi với lạnh. Tuy vậy, những người nguyên thủy vẫn sống ở nhiệt độ không độ, họ mặc ít quần áo hoặc không có quần áo; tri giác đau ít thấy ở người, như các ngư dân chẳng hạn, họ làm việc thường kì với hai bàn tay nhúng trong nước đá, và các binh sĩ ít thấy run rẩy khi phải luyện tập ngoài trời lạnh vùng Bắc cực. Hiện tượng thích nghi có thể diễn ra hoặc bằng run rẩy để tăng sinh nhiệt, hoặc, như trường hợp các thổ dân người Úc, bằng cách hạ nhiệt độ bên trong mà chỉ run rẩy rất ít mà thôi.

Hạ thân nhiệt Mặc dầu ít xảy ra hơn nhiều so với tăng thân nhiệt, song hạ thân nhiệt lại có tầm quan trọng to lớn vì nó là một cấp cứu nội khoa và điều trị chỉ cần cấp cứu này mà thôi.

HẠ THÂN NHIỆT BẤT NGỜ Đây là một biến chứng rất quen thuộc thường gặp trong các tháng mùa đông. Nó thường xảy ra ở người cao tuổi hoặc những người nghiện rượu sau khi ra lạnh một thời gian lâu, sự thực là cả hai nhóm nạn nhân này đều thấy thân nhiệt thấp hơn bình thường. Chẩn đoán hạ thân nhiệt có thể khó có bằng chứng vì các *nhiệt kế lâm sàng không ghi được các trị số nhiệt độ dưới* $95^{o}F$ ($35^{o}C$).

Bất cứ khi nào một người bệnh có một nhiệt độ dưới mức này thì phải xác định thân nhiệt bằng một nhiệt kế lồng ấp hay một cặp nhiệt điện. Người ta đã thấy hạ thân nhiệt bất ngờ xảy ra ở người bệnh phù niêm, thiểu năng tuyến yên, bệnh Addison, hạ đường huyết, bệnh mạch não, bệnh não Wernicle, nhồi máu cơ tim, xơ gan, viêm tụy, uống thuốc hay uống rượu. Chẳng hạn, không hiếm thấy trong một toa tàu vô chủ trong một sân ga hoặc dưới gầm cầu một kẻ nát rượu với nhiệt độ trong khoảng 85^{o} và $90^{o}F$ (28,5 và $32,3^{o}C$) hoặc thấp hơn. Những nạn nhân này thường bị lạnh, xanh tái và, khi thân nhiệt quá thấp, có vẻ như đang chết cóng, các cơ cứng lại. Những người bệnh có thân nhiệt dưới $80^{o}F$ ($26,7^{o}C$) thường là mất ý thức. Đồng tử thì co nhỏ, thở nông và chậm nhịp tim và phần lớn hạ huyết áp. Thường có phù toàn thân. Khi thân nhiệt tụt xuống dưới $77^{o}F$ (25^{o}), người bệnh sẽ hôn mê, mất các phản xạ và mất đáp ứng của đồng tử. Các dữ kiện labô cho thấy chiều hướng cô đặc máu, tăng nhẹ urê-huyết và nhiễm toan chuyển hóa. Nhiễm toan là do tăng acid lactic-máu, một phần là hậu quả của giảm oxy-mô ngoại vi. Khi ở nhiệt độ lạnh, đường cong phân ly hemoglobin chuyển sang trái và giảm mức chuyển giao oxy cho các tổ chức tế bào ngoại vi. Ở một số người bệnh có hạ đường huyết, một số khác tăng đường huyết. Các thử nghiệm chức năng tuyến giáp có thể cho kết quả điển hình của phù niêm. Một số người bệnh thấy tăng amylaza huyết thanh, một số ít thấy viêm tụy lúc mổ tử thi. Điện tâm đồ bị nhiễu loạn do các hiện tượng run cơ và có thể thấy chậm nhịp tim hoặc rung nhĩ chậm và một sóng J đặc trưng (xuất hiện tại vị trí gặp nhau giữa phức hợp QRS với đoạn ST). Các kiểu loạn nhịp khác cũng thường thấy; rung thất thường là một diễn biến kết thúc. Tỉ lệ tử vong tăng gấp 5 lần ở người già trên 75 tuổi .

Hạ thân nhiệt là một cấp cứu nội khoa nên cần tiến hành điều trị ngay lập tức.

1. Đường thở phải được thông suốt và duy trì, người

bệnh phải được cung cấp đủ oxy. Oxy ấm có thể có ích.

2. Phải giám sát các áp lực khí trong máu và phải được điều chỉnh theo nhiệt độ.

3. Phải làm tăng thể tích tuần hoàn bằng truyền các dung dịch ngọt và mặn, dextran trọng lượng phân tử thấp hoặc albumin. Duy trì thể tích máu là cần thiết để ngăn ngừa các biến cố nhồi máu đã được xem là dấu hiệu xác nhận trong các trường hợp tử vong và để ngăn chặn "Sốc khi ủ ấm".

4. Vì có chiều hướng dễ bị loạn nhịp tim nên phải giám sát chặt chẽ nồng độ kali huyết thanh, và có thể có chỉ định đặt máy chủ nhịp qua đường tĩnh mạch.

5. Phải cho natri bicarbonat nếu pH dưới 7,25.

6. Mặc dầu việc làm cho ấm bằng chăn hoặc đặt người bệnh vào trong một buồng ấm là thích hợp với những nạn nhân hạ thân nhiệt nhẹ, song những nạn nhân hạ thân nhiệt vừa phải cần được tái lập lại thân nhiệt trung tâm có thể đạt tới kết quả này bằng cách đặt người bệnh vào trong một bồn nước ấm hoặc một lều Hubbard với nhiệt độ 104 đến 108^{o}F (40 đến 42^{o}C) - Thao tác này cần được tiến hành thận trọng, việc giám sát các chức năng sinh lí có thể khó khăn và nếu xuất hiện loạn nhịp tim thì việc hồi sức bị cản trở - Tuy vậy, việc làm cho ấm bằng các biện pháp bên ngoài cũng có chiều hướng làm giảm các mạch ngoại vi đã bị co lại và chuyển lưu máu từ các nội tạng ra các tổ chức tế bào ngoại vi, hậu quả gây sốc khi làm ấm và do vậy hồi phục thân nhiệt trung tâm không đủ làm ấm cơ tim đặng đáp ứng với các thuốc chống loạn nhịp. Trong tình huống này, biện pháp thích hợp nhất là thẩm phân máu với máu đã được làm ấm hoặc thẩm phân phúc mạc với dung dịch thẩm phân hâm nóng 98,6^{o}F (37^{o}C). Điều đặc biệt quan trọng là phải làm ấm cơ tim vì trong các trường hợp có rung thất thì khử rung sẽ không thành công nếu nhiệt độ cơ tim không được nâng lên tới mức gần bình thường.

7. Đối với các bệnh nhân này, có chiều hướng dễ xuất hiện viêm phổi, nên phải được điều trị kịp thời bằng các thuốc kháng sinh.

8. Cuối cùng, các nỗ lực hồi sức phải tích cực và kéo dài mặc dầu tiên lượng xấu, điều này trước hết liên quan đến tuổi cao và những bệnh có trước gây thiểu năng ở những người bệnh này. Ở người trẻ, người ta đã ghi nhận một số trường hợp được cứu thoát nổi tiếng, một thanh niên đã được cứu sống ngay cả sau khi nhiệt độ tụt xuống 69^{o}F (20,6^{o}C). *Các nhà chức trách nhất trí rằng những nạn nhân hạ thân nhiệt không còn dấu hiệu sống (mất tâm thu kéo dài) không được coi là đã chết chừng nào họ chưa được làm cho ấm lại tới 96,8*^{o}F (36^{o}C) và tỏ ra không còn đáp ứng với các biện pháp hồi sức ở nhiệt độ đó

HẠ THÂN NHIỆT THỨ PHÁT TRONG BỆNH CẤP TÍNH Có một nhóm người bệnh bị hạ thân nhiệt kết hợp với các bệnh cấp tính gồm suy tim, tăng urê máu, đái tháo đường, dùng thuốc quá liều, suy hô hấp cấp và hạ đường huyết. Những người bệnh này thường là cao tuổi và khi vào viện thấy nhiệt độ thấp từ 92 đến 93,9^{o}F (33,3 đến 34,4^{o}C). Họ còn bị nhiễm toan chuyển hóa nặng do tăng sản xuất acid lactic, và loạn nhịp tim. Phần lớn những người bệnh này đều hôn mê. Thực thể bệnh lý này chỉ khác hạ thân nhiệt bất ngờ ở chỗ không bị nhiễm lạnh; tất cả các trường hợp này đều xảy ra ở nhiệt độ khí quyển bình thường. Cơ chế có vẻ là một sự suy sụp cấp diễn điều hòa thân nhiệt, không thấy run rẩy ở bất cứ bệnh nhân nào. Thường những người bệnh này được làm cho ấm lại trong vòng vài giờ bằng một tấm chăn trong đó có lưu thông còn. Lúc nhiệt độ trở lại bình thường rồi, tình trạng loạn nhịp tim - xuất hiện ở phần lớn các bệnh nhân này - tỏ ra đáp ứng tốt với trị liệu và ý thức cũng trở lại bình thường. Trừ phi trung tâm nhiệt được làm ấm lại bằng các biện pháp từ bên ngoài, còn các biện pháp trị liệu phải được tiến hành như đã phác họa ở trên. Ngoài ra, điều chủ chốt là phải tiến hành điều trị bệnh cơ bản như điều trị đái tháo đường bằng insulin, điều trị tăng urê huyết bằng thẩm phân hoặc suy tim bằng các thuốc trợ tim và lợi tiểu thích hợp. Tiên lượng là tốt nếu hội chứng này được nhận biết sớm hơn và xử trí kịp thời.

HẠ THÂN NHIỆT DO CHÌM Khi bị chìm trong nước lạnh, có thể có mấy cách đáp ứng sau đây:

1) Mang tính kích thích khi thân nhiệt sâu bình thường tới 95^{o}F (35^{o}C)

2) Mang tính ức chế khi thân nhiệt sâu là 95 đến 86^{o}F (35 - 30^{o}C),

3) Nguy hiểm khi thân nhiệt sâu là 86 đến 77^{o}F (30 xuống 25^{o}C).

Vận động viên bơi lội đường dài có năng lực giữ được thân nhiệt bình thường trong các khoảng thời

gian 15 đến 25 giờ hoặc lâu hơn ở dưới nước mà nhiệt độ da là 59°F (15°C) hoặc thấp hơn, là nhiệt độ chừng 28°F dưới thân nhiệt sâu, điều này hậu thuẫn cho quan niệm cho rằng nhiệt độ trung tâm được cách ly nhờ lớp da bao bọc cơ thể - Phản ứng co mạch khi ngâm mình trong nước lạnh làm giảm rất nhiều sự mất nhiệt. Tuy vậy, có sự biến thiên rất lớn tùy từng người trong sự mất nhiệt khi ngâm mình trong nước lạnh. Vận động viên tương đối béo có thể giữ vững thân nhiệt trực tràng trong 2 giờ mà không run rẩy trong nước lạnh 61°F (16°C). Một người gầy trong các điều kiện tương tự, mặc dầu rùng mình mạnh, song vẫn cảm thấy nhiệt độ trực tràng xuống thấp nhiều độ và không còn chịu đựng được tình trạng lạnh cóng nữa. Những người cao huyết áp khi ngâm trong nước lạnh có thể xuất hiện co mạch, nôn và ngất.

Những đáp ứng bù trừ khác gồm nhịp tim chậm, tăng nhẹ huyết áp, và bắt đầu tăng nhiệt độ trực tràng tiếp theo nhiệt độ giảm. Ở 86°F (30°C), thường có rung nhĩ.

Người ta khuyên nên điều trị hạ thân nhiệt do ngâm dưới nước bằng nước ấm. Trong các trường hợp nặng, nên tiến hành thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc.

Thương tổn cục bộ do lạnh

CÁC CƠ CHẾ CÓ THƯƠNG TỔN DO GIÁ LẠNH Các cơ chế này có thể được chia thành các hiện tượng làm ảnh hưởng đến các tế bào và dịch ngoài tế bào (hiệu quả trực tiếp) và các hiện tượng phá hủy chức năng của các mô tế bào để được tổ chức và sự toàn vẹn của tuần hoàn (hậu quả gián tiếp)

Khi mô tế bào băng giá thì các tinh thể nước đá hình thành và đồng thời các chất hòa tan trong dịch cặn dư trở nên đậm đặc. Trong quá trình băng giá chậm thì sự hư hại thể chất lên tới cực điểm. Các tinh thể nước đá có kích thước lớn hơn nhiều lần kích thước từng tế bào được hình thành nhưng chỉ trong các khoang ngoài tế bào mà thôi. Những tinh thể nước đá lớn có thể xuất hiện giữa các tế bào trong các mô mềm mà không gây ra thương tổn không thể hồi phục cũng như tỉ lệ phần trăm nước đóng băng không vượt quá một lượng nguy biến. Một nguyên nhân quan trọng làm thương tổn các tế bào sống trong khi băng giá và băng tan có vẻ là các dung dịch mặn xuất hiện trong lúc hình thành và tan nước đá; những đổi thay trong tỉ lệ các thành phần lipit và phospholipit trong màng tế bào cũng có tầm quan trọng to lớn.

Phản ứng huyết quản rầm rộ và tình trạng ứ trệ thấy xuất hiện đi kèm với việc sản sinh ra các chất giống histamin làm tăng tính thấm của thành mạch. Bên trong các mạch máu, các phân tử tế bào ngưng tập lại. Người ta đã chứng minh có hiện tượng tắc nghẽn không hồi phục của các huyết quản nhỏ bởi các khối tế bào trong các mô bị thương tổn do tan giá sau băng giá. Mô thương tổn do băng giá giống thương tổn mô tế bào do bỏng gây ra.

CÁC BIỂU HIỆN Thể nhẹ nhất của thương tổn do lạnh là *tê buốt* thường xuất hiện trong các cơ quan xa nhất đối với trung tâm nhiệt của cơ thể như dái tai, mũi, cằm, ngón tay, ngón chân, bàn tay, bàn chân. Có thể ngăn ngừa hiện tượng này bằng mặc ấm và xử lý đơn giản bằng sưởi ấm. Những thương tổn cục bộ do lạnh kéo dài hơn có thể chưa thành *tê cóng* và không tê cóng (chân ngâm nước). Hai loại thương tổn này có thể quan sát thấy ở cùng một chi hoặc ở các chi của một người. Chẩn đoán phân biệt tê cóng với không tê cóng thường có thể dựa vào bệnh sử và biểu hiện lâm sàng. *Chân lạnh dầm nước* là một thực thể lâm sàng thấy ở những thủy thủ sống sót do đắm tàu hoặc ở những binh sĩ chân bị lạnh do dầm nước lâu ngày nhưng không tê cóng. Trước hết, đây là thương tổn mô thần kinh và cơ, nhưng không thấy những thay đổi bệnh lý đáng kể không thể hồi phục trong các huyết quản và da. Hình ảnh lâm sàng phản ánh chấn thương tiên phát do thiếu oxy khiến ta nhận biết được rõ ba hiện tượng: (1) *Thiếu máu cục bộ* thể hiện bằng đầu chi xanh tái, không sờ thấy mạch; (2) *xung huyết* thể hiện bằng bàn chân mạch đập rõ, đỏ, sưng và đau, và (3) giai đoạn *sau xung huyết* hay giai đoạn hồi phục. Các hiện tượng co mạch ban đầu do lạnh, tăng độ nhớt của máu và giảm vận chuyển oxy trong một tình trạng thiếu máu cục bộ trầm trọng thêm do các yếu tố như thiếu dinh dưỡng, hạ thân nhiệt toàn thân, mất nước và chấn thương do các chi tương đối cố định, không vận động. Vấn đề sưởi ấm mang tính chất nguy hiểm ở những nạn nhân này trong giai đoạn thiếu máu cục bộ, nếu làm cho mô tế bào nóng quá có thể dẫn tới hoại thư. Trong tình trạng xung huyết, thì bàn chân đang đỏ và sưng cần làm cho mát hơn là điều hợp lý. Trong các trường hợp nặng, các cơ trở nên yếu, teo, loét và hoại thư nông. Dễ có cảm giác lạnh và đau mỗi khi mang vật nặng, mà những cảm giác này có thể gây khó chịu trong

nhiều năm sau, là di chứng thậm chí đối với các thương tổn nhẹ.

Tê cóng làm cảm giác trái ngược với chân đầm nước là vì các mạch máu có thể bị thương tổn nặng và không thể chữa được, tuần hoàn máu ngừng lại và thành mạch ở vùng mô tê cóng bị tắc do các tế bào ngưng tập gây nghẽn mạch. Thương tổn da thể hiện một phần ở chỗ vách bì - biểu bì tách ra. Lúc đầu cục nghẽn nội quản có thể hồi phục. Tuy vậy, dần dần, các hồng cầu vón lại trọng lòng huyết quản nơi các mô tế bào tổn thương mất tính đồng nhất hình thái của chúng mà biến thành một thỏi đồng nhất. Trong một số trường hợp, chứ không phải tất cả, các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy hiện tượng ngưng tập tế bào trong lòng mạch do thương tổn tê cóng gây ra phần nhiều có thể được phục hồi và sự tưới máu vi tuần hoàn được cải thiện nếu truyền tĩnh mạch dextran có trọng lượng phân tử thấp sau khi mới bị tổn thương, song các dữ kiện này còn chưa được thuyết phục ở người không may là các mô tê cóng thường bị xem thường và trở nên ngâm đầm khi hết tê cóng và nếu như vậy thì phương pháp làm cho ấm là không quan trọng. Phương pháp làm cho ấm là một đề tài gây nhiều tranh cãi. Hình như điều hợp lý nhất là làm ấm trung tâm thể nhiệt trước khi xử lý cục bộ nơi tê cóng. Tiếp theo việc phục hồi trung tâm thân nhiệt trở về bình thường, nên bắt đầu làm ấm chi tê cóng trong nước 50 tới $59^{o}F$ ($10 - 15^{o}C$) sau đó cứ 5 phút lại tăng thêm $9^{o}F$ ($5^{o}C$) nữa cho tới khi đạt tối đa là $104^{o}F$ ($40^{o}C$).

Một khi chi tê cóng đã được làm cho ấm rồi, phải tiến hành điều trị bảo tồn bằng cách nghỉ tại giường đặt bộ phận tổn thương ở vị trí cao hơn, tiêm biến độc tố uốn ván và dùng kháng sinh nếu có nhiễm trùng; dẫn lưu sớm các mụn nước; rửa hàng ngày bằng chlorhexidin hoặc một chế phẩm có iôt và sớm tiến hành trị liệu vật lý. Phải nghiêm cấm dùng rượu và thuốc lá. Giải phẫu cắt cụt và tái tạo chi thường là không cần thiết. Thủ thuật cắt bỏ dây thần kinh giao cảm cục bộ tiến hành 24 đến 48 giờ sau khi hết tê cóng tỏ ra ít có giá trị trong trường hợp tê cóng cấp mặc dầu nó có ngăn ngừa được một vài biến chứng muộn và ngăn ngừa những đợt tái phát thương tổn do lạnh ở những người bị lạnh trở lại. Tác dụng của thủ thuật vắt bỏ dây thần kinh giao cảm cục bộ là ở chỗ hủy bỏ được tình trạng co thắt dai dẳng phục hồi được tri giác lạnh. Tiêm reserpin vào trong động mạch có tác dụng tương tự như cắt bỏ dây thần kinh giao cảm.

Một số người bệnh tê cóng có di chứng như hay vã mồ hôi, đau lạnh bàn chân, cảm giác tê buốt, sắc da bất thường và đau các khớp. Các triệu chứng này thường nặng hơn về mùa đông và xuất hiện sau khi bị nhiễm lạnh. Những người bệnh này còn hay có biểu hiện móng tay không bình thường, da mất màu sắc và nhiễm sắc tố, tăng tiết mồ hôi và chụp ronghen thấy rỗ xương và các khuyết tật nang gần các khớp. Những hiện tượng dị thường này có nhiều hướng nhẹ hơn ở người bệnh đã được phong bế giao cảm. Phần lớn các thương tổn do lạnh đều có thể ngăn ngừa được bằng cách ra trời lạnh từ từ cũng như mặc đủ ấm khi thời tiết băng giá.

9. RÉT RUN VÀ SỐT

Ngoài các bệnh dính líu trực tiếp đến các trung tâm điều nhiệt của não, như các u não, xuất huyết não hoặc nghẽn mạch não, hoặc trúng nóng, có các trạng thái bệnh lý sau đây có thể có kèm sốt.

1. Tất cả bệnh *nhiễm trùng* bất kể nguyên nhân là vi khuẩn, ricketsia, chlamydia, virus hay kí sinh vật đều có thể gây sốt

2. *Chấn thương cơ học* nghĩa là một thương tổn vùi dập thường gây sốt kéo dài 1 đến 2 ngày. Tuy vậy, còn có biến chứng thường gặp là nhiễm trùng.

3. Nhiễm *bệnh ác tính* thấy có kèm sốt - trong phần lớn các trường hợp, sốt ở người bệnh ung thư có liên quan đến tắc hoặc nhiễm trùng do u gây ra, tuy vậy, trong một số u rắn, sốt có thể do chính bản thân khối u gây ra, đặc biệt khi có di căn tới gan. Các bệnh u có kèm sốt gồm u thận dạng mô thượng thận, carcinoma tụy, phổi, xương và u gan. Trong các u của hệ liên võng nội mô, gồm bệnh Hodgkin, u limphô không phải Hodgkin, bạch cầu cấp và bệnh tăng tổ chức bào ác tính thể sốt có thể là một trong các biểu hiện sớm chiếu ưu thế. Chất gây nội sinh interleukin-1 (CNS/IL-1) do các u này sản xuất ra chính là tác nhân gây sốt.

4. *Các bệnh của hệ tạo máu*, như các đợt tan máu cấp diễn có thể có đặc điểm sốt cao.

5. *Các tai biến mạch máu*, bất luận mức độ nào, như nhồi máu cơ tim, phổi, não hầu như bao giờ cũng gây sốt.

6. *Các bệnh do các cơ chế miễn dịch* thường là có sốt. Các bệnh này gây các bệnh mô liên kết, sốt do dùng thuốc, và sốt do các dị thường miễn dịch khác.

7. *Một số bệnh chuyển hóa cấp tính* như bệnh gut, nhiễm porphyrin, tăng acid triglycerid-máu. Bệnh Fabry, và những đợt vượng phát của bệnh Addison

hoặc bệnh tuyến giáp đôi khi thấy có sốt. Sinh bệnh học thay đổi từ hoạt hóa đáp ứng viêm (sản xuất CSN/IL-1) đến thay đổi trong cơ chế sinh nhiệt và điều hòa nhiệt (cường năng giáp tuyến).

CÁC TRIỆU CHỨNG ĐI KÈM VỚI SỐT

Các triệu chứng toàn thân Sự nhận thức về sốt của bệnh nhân thay đổi rất nhiều. Một số có thể nói chắc chắn là thân nhiệt của họ cao tới mức nào; một số khác mắc bệnh mạn tính có sốt (như lao chẳng hạn) có thể hoàn toàn không biết rằng mình đang tốt cao tới mức $103^{o}F$ ($39,4^{o}C$). Thường thì người bệnh có thể không để ý đến sốt là vì họ quan tâm tới các triệu chứng khác gây khó chịu nhiều hơn như nhức đầu, đau ngực. Đau lưng, đau khắp mình và đau khớp mà không viêm khớp thường có kèm sốt. Những triệu chứng như thế liệu có phản ánh sự hiện diện một tác nhân nhiễm trùng hay chỉ là một biểu hiện của hoạt tính IL-1 không thôi, điều này còn chưa rõ (xem chương 8).

Rét run Sốt đột ngột có rét run là nét đặc trưng của một số bệnh và nếu không dùng thuốc hạ nhiệt lại hiếm thấy ở các bệnh khác. Mặc dầu các cơn rét run lặp đi lặp lại là điển hình của các bệnh nhiễm trùng tạo mủ kèm nhiễm khuẩn huyết song một mô hình sốt tương tự có thể xuất hiện trong những bệnh không do nhiễm trùng như u tế bào lympho chẳng hạn. Điều quan trọng là phải phân biệt được một cơn rét run thực sự có răng đập vào nhau lập cập và rung giống với cảm giác rét run xuất hiện trong hầu hết các cơn sốt nhất là sốt do nhiễm virus. Tuy vậy, trong một số trường hợp, một cơn rét run thực sự cũng xảy ra trong nhiễm virus - huyết. Các cơn rét run có thể được thúc đẩy hoặc kéo dài do dùng gián cách aspirin hoặc các thuốc hạ nhiệt khác. Những thuốc này có thể làm giảm nhiệt độ rõ rệt nhưng lại kèm các cơn co cơ không tự chủ bù trừ, nghĩa là một cơn rét run. Có thể tránh các phản ứng phụ bất lợi này của các thuốc hạ nhiệt, bằng cách cho uống khoảng 3 giờ một lần thay vì chỉ cho uống khi nhiệt độ tăng ở mức nào đó.

Herpes. Cái gọi là nổi mụn giộp có sốt là do hoạt hóa một bệnh nhiễm trùng tiềm tàng do vi rirus herpes bằng những đợt tăng nhiệt độ. Vì những lí do không rõ, sốt giộp môi thường thấy trong các bệnh nhiễm trùng do phế cầu, liên cầu, sốt rét, nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu và các bệnh do ricketsia song hiếm gặp trong viêm phổi do mycoplasma, lao, bệnh do brucella, đậu mùa và thương hàn.

Mê sảng. Triệu chứng này có thể do tăng thân nhiệt và đặc biệt thường gặp ở những người nghiện rượu, bệnh mạch máu não hoặc người già.

Co giật Một số trẻ em sốt, nhất là những trẻ có tiền sử gia đình động kinh, thấy xuất hiện các cơn co giật khi sốt. Nói chung, co giật do sốt cao không phản ánh bệnh não nghiêm trọng.

TẦM QUAN TRỌNG VỀ LÂM SÀNG CỦA SỐT

Nhiệt độ là một chỉ báo đơn giản, khách quan và chính xác của một trạng thái sinh lý và ít chủ quan hơn nhiều đối với kích thích từ bên ngoài và do nguyên nhân tâm lý so với các dấu hiệu sống còn khác như mạch, tần số thở và huyết áp. Vì các lý do đó, việc xác định thân nhiệt hỗ trợ cho việc đánh giá mức nghiêm trọng của một bệnh, tiến trình và thời gian của nó, và ảnh hưởng của trị liệu, hoặc thậm chí hỗ trợ cho việc quyết định liệu một người nào đó có mắc một bệnh thực thể hay không.

Lợi ích của sốt Có một số ít bệnh nhiễm trùng ở người, trong đó sốt cao rõ ràng tỏ ra có lợi cho người bệnh, chẳng hạn như giang mai thần kinh, một số hình thái viêm khớp mạn tính và ung thư lan rộng. Một số bệnh khác như viêm màng bồ đào và viêm khớp dạng thấp chẳng hạn đôi khi được cải thiện sau khi dùng liệu pháp gây sốt. Các đáp ứng miễn dịch đặc hiệu tăng lên khi thân nhiệt cao, cũng như các quá trình dị hóa liên quan đến việc huy động các acid amin từ cơ. Những sự kiện này diễn ra là thông qua vai trò trung gian của CSN/IL-1 và có thể dính líu cả đến quá trình tổng hợp các prostaglandin E. Ở người, những lợi ích của sốt đối với các cơ chế bảo vệ khác của vật chủ khác hàng loạt tác dụng của CSN/IL-1 (xem chương 8) không thể hiện rõ như ở súc vật máu lạnh. Ở các súc vật này nhiệt độ cao xung quanh làm tăng đáp ứng viêm. Người ta đã quan sát thấy những gia tăng không đáng kể trong hoạt động thực bào và hóa ứng động bởi các bạch cầu đa nhân của người trong giai đoạn ủ bệnh có sốt. Những người già và yếu mắc bệnh nhiễm trùng có thể sốt ít hoặc không sốt và điều này thường được nhận định như một dấu hiệu tiên lượng xấu.

Tác hại của sốt Sốt gia tăng nhiều quá trình chuyển hóa và tiếp theo là teo cơ bắp và mất trọng lượng thông qua vai trò trung gian của (CSN/IL-1). Sức làm việc và nhịp tim gia tăng. Tiết mồ hôi làm mất thêm nhiều muối và nước. Có thể có tình trạng khó chịu do nhức đầu, sợ ánh sáng, toàn thân mệt mỏi, hoặc mất cảm giác nóng một cách khó chịu. Sốt có thể thúc đẩy các cơn co giật ở những người

động kinh. Rét run và vã mồ hôi của những cơn sốt nhiễm khuẩn là đặc biệt khó chịu đối với người bệnh. Ở người cao tuổi đang mắc bệnh tim hay bệnh mạch não thì sốt có thể là đặc biệt nguy hại.

XỬ LÝ SỐT Sốt thông thường ít gây tác hại, không gây khó chịu nhiều và lại có thể có lợi đối với các cơ chế phòng vệ của vật chủ, cho nên dùng thuốc hạ nhiệt không phải là điều cốt yếu giúp cho người bệnh dễ chịu và lại có thể gây nhiễu đối với hiệu quả của một tác nhân trị liệu đặc hiệu hoặc đối với diễn biến tự nhiên của bệnh. Tuy vậy, có những tình huống trong đó việc giảm thân nhiệt lại có một tầm quan trọng sống còn ví dụ trúng nóng, sốt cao sau mổ, hôn mê do sốt cao, các cơn co giật hoặc sốc có kèm sốt và suy tim. Trong các điều kiện như vậy, việc làm giảm thân nhiệt được chỉ định. Dùng khăn chườm lạnh để hạ thấp thân nhiệt là các biện pháp rất hữu hiệu. Hoặc tưới lên người bằng dung dịch mặn để lạnh hay đặt các khăn lạnh lên trán, lên mình. Xoa cồn không có lợi là vì cồn có mùi cay khiến một số người bệnh khó chịu. Nếu vừa sốt cao vừa co mạch ngoài da, như trong trường hợp trúng nóng hay sốt cao sau mổ, thì nên phối hợp vừa chườm lạnh để dẫn máu ra ngoại vi nơi bị lạnh. Ngâm người bệnh ngay lập tức vào một bồn nước lã phải được xem là một biện pháp cấp cứu trong trường hợp trúng nóng nếu thân nhiệt lên quá $108^{o}F$ ($42,2^{o}C$). Nếu có điều kiện, dùng các khăn chườm lạnh tốt hơn ngâm vào bồn nước lã trong hầu hết các trường hợp.

Các thuốc hạ nhiệt như aspirin (0,3 đến 0,6g) hoặc acetaminophen ((0,5g) thường được dùng hạ thân nhiệt, nhất là nếu người bệnh cảm thấy khó chịu hoặc nếu sốt cao có khả năng gây nguy cơ như trong trường hợp người bệnh suy tim, co giật sốt cao (thường là trẻ em), chấn thương đầu, các rối loạn tâm trí hoặc đang mang thai. Các thuốc hạ nhiệt đôi khi có thể làm vã mồ hôi, một báo hiệu tụt huyết áp và đôi khi sốt cao trở lại và rét run. Có thể làm giảm các biến cố này bằng cách khuyến khích uống nước và uống thuốc nhiều lần cách nhau 2 - 3 giờ. Mặc dầu glucocorticoid cũng có tác dụng hạ nhiệt song phải thận trọng khi sử dụng là vì các thuốc này có khả năng thúc đẩy làm tụt nhanh nhiệt độ và gây hạ huyết áp. Hơn nữa các thuốc này còn có khả năng ngụy trang các biểu hiện khác của nhiễm trùng nên đó cũng là một lý do chống chỉ định tương đối. Trái với các thuốc hạ nhiệt khác, glucocorticoid ức chế sản xuất (CSN/IL-1) và do vậy có thể làm giảm các tác dụng tích cực do phân tử này gây ra (xem chương 8).

Cảm giác run ở nhiều người bệnh có thể xử lý bằng tiêm muối canxi vào tĩnh mạch. Biện pháp này sẽ làm ngừng hiện tượng rùng mình và rét run nhưng không có ảnh hưởng gì đến tình trạng sốt cao sau này. Đôi khi cần chấm dứt ngay triệu chứng rét run nguy hiểm bằng morphin sunfat (10 đến 15mg tiêm dưới da) hoặc tiêm clopromazin.

NHỮNG VẤN ĐỀ CHẨN ĐOÁN TRONG SỐT CAO

Trong nhiều bệnh, sốt là biểu hiện nổi bật nhất và thường là biểu hiện độc nhất của bệnh. Nó không phải là một chỉ báo của bất cứ một bệnh đặc thù nào; thay vì nên xem nó như một phản ứng đối với thương tổn tương tự như tăng bạch cầu hay tăng tốc độ lắng hồng cầu vậy.

Các định nghĩa về sốt

Theo quan niệm kinh điển, sốt được mô tả là sốt gián cách, sốt từng cơn, sốt kéo dài hoặc sốt tái phát.

Trong *sốt gián cách*, nhiệt độ tụt xuống bình thường mỗi ngày, khi nhiệt độ biến thiên rất rộng giữa cao điểm và điểm thấp nhất thì gọi là sốt lao hay *sốt nhiễm khuẩn*. Sốt gián cách là nét đặc trưng trong các bệnh nhiễm trùng sinh mủ, đặc biệt là các apsxe, các u tế bào lympho và lao kê.

Trong *sốt cơn*, nhiệt độ tụt xuống mỗi ngày nhưng không trở lại bình thường. Phần lớn là các sốt cơn và loại đáp ứng sốt này không hề mang tính đặc trưng của bất kỳ một bệnh nào cả.

Nét đặc trưng của *sốt kéo dài* là nhiệt độ cao dai dẳng mà ban ngày không có biến thiên đáng kể. Điển hình là sốt trong bệnh thương hàn hay bệnh sốt do rickettsia không được điều trị.

Với *sốt tái phát* thì những đợt sốt ngắn xuất hiện giữa một hoặc nhiều ngày có nhiệt độ bình thường. Sau đây là những ví dụ sốt tái phát:

Sốt rét đã bị loại trừ hầu như hoàn toàn ở Hoa Kỳ, nhưng trong nhiều năm những cựu chiến binh từ Việt Nam trở về đã tạo thành một ổ chứa quan trọng với qui mô rộng bệnh nhiễm trùng này, cũng như ở những người nước ngoài khác mới tới. Tuy vậy, điều không bình thường nhất đối với bệnh sốt rét là nó tái phát sau một khoảng thời gian không có triệu chứng là 1 năm hay lâu hơn. Các cơn sốt tái phát cách 2 hoặc 3 ngày hoặc thất thường hơn trong bệnh sốt rét do falciparum, tùy thuộc chu kỳ sinh trưởng của kí sinh vật, chẩn đoán phải dựa vào việc tìm thấy kí sinh vật trong máu.

Bệnh sốt tái phát xuất hiện tại vùng Tây Nam Hoa Kỳ, tới tận miền viễn đông Texas, Tây Bắc Thái Bình Dương, và tại nhiều vùng khác trên thế giới. Những đợt tái phát liên quan đến chu kỳ phát triển của kí sinh vật. Chẩn đoán dựa vào việc tìm thấy các xoắn khuẩn trên máu đàn.

Bệnh sốt do chuột cắn, lây do hai tác nhân Spirillum minus và Streptobacillus moniliformis, cả hai đều truyền bệnh do chuột cắn. Cả hai đều gây ra một bệnh với nét đặc trưng là những đợt sốt vượng phát mang tính chu kỳ. Yếu tố then chốt để chẩn đoán là một tiền sử bị chuột cắn 1 đến 10 tuần trước khi khởi phát triệu chứng. Có thể xác định nguyên nhân bằng kỹ thuật labô thích hợp.

Các bệnh nhiễm trùng sinh mủ cục bộ là những trường hợp hiếm gặp gây ra các đợt sốt chu kỳ xen kẽ những khoảng thời gian không sốt và tương đối không có triệu chứng. Cái gọi là sốt đường mật gián cách Charcot, nghĩa là viêm đường mật có tắc do sỏi, là một ví dụ. *Nhiễm trùng đường tiết niệu*, với những đợt tắc niệu quản do sỏi nhỏ hay mủ đặc, cũng có thể gây sốt tái phát. Một số ít người mắc bệnh Hodgkin vào một lúc nào đó có những cơn sốt Pel-Ebstein, đó là những cơn sốt kéo dài 3 đến 10 ngày cách nhau những thời kỳ không sốt và không triệu chứng 3 đến 10 ngày. Những chu kỳ như vậy có thể được lặp lại đều đặn suốt một giai đoạn nhiều tháng. Trong một số trường hợp hiếm hoi, tính chu kỳ này của sốt nổi bật đến nỗi đủ giá trị chẩn đoán, chính xác trước khi xuất hiện rõ dấu hiệu hạch to hoặc lách to. Tuy vậy, những cơn sốt tái phát nào không thể phân biệt với sốt Pel-Ebstein thì thường do những nguyên nhân không phải bệnh Hodgkin.

Dịch tễ học của sốt Chẩn đoán bệnh có sốt cần xem xét bối cảnh dịch tễ học. Chẳng hạn, một bệnh có sốt cấp tính tại đông nam châu Á hoặc châu Phi thì có thể do một trong các virus arbo hoặc sốt rét; ở một học sinh trung học tại Hoa Kỳ, sốt có thể do bệnh nhiễm trùng tăng tế bào đơn nhân hoặc một số bệnh nhiễm virus khác; và ở một cụ già tám mươi tuổi sau khi cắt bỏ tuyến tiền liệt thì có thể là một chỉ báo nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng vết thương, nhồi máu phổi hoặc viêm phổi do sặc. Ở trẻ em, các bệnh nhiễm trùng chắc là gây sốt kéo dài nhiều hơn người lớn. Tương tự, những người du lịch trở về sau những chuyến đi ra nước ngoài ngắn ngày thì chắc chắn là mắc những bệnh có sốt do các bệnh bản địa nơi mình ở hơn là bệnh ở nước đã đến thăm. Những người bệnh có các cơ chế phòng vệ đã bị giảm sút do ung thư, do dùng các thuốc gây độc tế bào hay corticoid hoặc do thiếu hụt miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải thì chắc là mắc các bệnh nhiễm trùng không thường gặp là một nguyên nhân gây sốt nhiều hơn những người bình thường.

Bệnh hiếm hay bệnh thường gặp. Phần lớn thời gian sốt là biểu hiện của một bệnh thường gặp, và sốt có kèm thâm nhiễm phổi thì chắc là do phế cầu nhiều hơn do Pneumocystis. Không đánh giá được nguyên lý cơ bản sẽ dẫn tới nhiều việc làm kéo dài chẩn đoán và vô ích.

Những bệnh kèm sốt ngắn hạn Những bệnh có sốt cấp tính dưới hai tuần thường hay gặp trong thực hành y khoa. Trong nhiều trường hợp bệnh diễn biến theo tiến trình của nó, tuần tiến đến hồi phục hoàn toàn và không được chẩn đoán chính xác. Tuy vậy, trong phần lớn các trường hợp, nên xem đó là các bệnh nhiễm trùng thì an toàn hơn. Mặc dầu các bệnh có sốt ngắn ngày có thể không do nhiễm trùng (ví dụ sốt dị ứng do thuốc, bệnh nghẽn tắc mạch, các đợt tan máu hoặc bệnh gut) song dứt khoát phải xem là thiểu số.

Phần lớn các bệnh nhiễm trùng có sốt cấp tính không được chẩn đoán có thể do virus và vẫn không được chẩn đoán vì lý do không sẵn có các kỹ thuật chẩn đoán cồng kềnh hoặc không bõ tốn tiền. Sẽ là không thực tế nếu thực hiện các thử nghiệm cần để nhận biết tất cả mọi virus đã biết, và hơn nữa, con số các virus gây bệnh cho người vẫn chưa phân lập được là rất lớn. Mặt khác trong các bệnh nhiễm khuẩn, chẩn đoán labô đơn giản hơn, và các bệnh nhiễm khuẩn này thường nhanh chóng bị khống chế bằng liệu pháp hóa dược.

Những nét đặc trưng sau đây, mặc dầu không chỉ giới hạn ở các bệnh nhiễm trùng cấp tính, vẫn có nhiều ý nghĩa gợi ý sự hiện diện một bệnh nhiễm trùng:

1. Khởi phát đột ngột

2. Sốt cao, nghĩa là 102 đến 105°F (38,9 đến 40°C), có hay không có rét run.

3. Các triệu chứng hô hấp như viêm họng, sổ mũi, ho

4. Khó chịu, đau cơ hoặc khớp, sợ ánh sáng, đau khi chớp mắt, đau đầu

5. Buồn nôn, nôn hoặc ỉa lỏng

6. Các hạch lympho hoặc lách to ra cấp tính.

7. Các dấu hiệu vùng não, có kèm hay không tăng tế bào trong dịch não tủy

8. Bạch cầu tăng lên 12.000 hoặc dưới 5.000 trong một milimet khối.

9. Đái khó, đái nhiều lần và đau mạng sườn.

Không một triệu chứng hay dấu hiệu nào liệt kê ở trên lại chỉ liên quan đến nhiễm trùng - Nhiều triệu chứng (dấu hiệu) có thể gặp trong bệnh bạch cầu cấp hay bệnh luput ban đỏ rải rác. Tuy vậy, trong một trường hợp nào đó của bệnh có sốt cấp tính với một số hoặc tất cả các biểu hiện nói trên thì có nhiều xác suất nghiêng về bệnh nhiễm trùng và người bệnh có thể được an tâm một cách hợp lý là có thể khỏi bệnh một hoặc hai tuần, mặc dầu không có chẩn đoán chính xác.

Dĩ nhiên, nên tiến hành chẩn đoán chính xác, và nên thực hiện bất cứ biện pháp nào có thể thực hiện được để tìm ra nguyên nhân bệnh. Phải lấy các mẫu bệnh phẩm cấy họng, cấy máu, nước tiểu hoặc phân trước khi bắt đầu liệu pháp hóa dược kháng khuẩn. Phải tiến hành thí nghiệm da và (hoặc) thử nghiệm huyết thanh học nếu có chỉ định.

Có một xu hướng tin ngay lập tức và một cách quá đáng vào labô trong việc xác định nguyên nhân sốt. Trong nhiều trường hợp, hỏi bệnh sử kỹ lưỡng và thăm khám lâm sàng đầy đủ và nếu cần, khám lại, đồng thời đếm tế bào máu, phân tích nước tiểu và thử tốc độ lắng máu cũng đủ cho câu trả lời. Thường một chút kiên nhẫn dưới dạng theo dõi quan sát, trước khi lao vào các xét nghiệm labô tốn kém và phức tạp, cũng có thể đủ để chẩn đoán

Các bệnh kèm sốt kéo dài Một số vấn đề nan giải trong y học gặp trong các trường hợp sốt kéo dài mà chẩn đoán vẫn mờ mịt hàng tuần thậm chí hàng tháng. Tuy vậy, tình cờ, bản chất thực của bệnh thường tự nó bộc lộ, vì một bệnh gây thương tổn đủ làm tăng nhiệt độ tới 101^{O} F ($38,3^{O}$C) hoặc cao hơn trong nhiều tuần thường không thuyên giảm ít khi không để lại một dấu mối nào đó như là bản chất của nó. Việc làm sáng tỏ các vấn đề thuộc loại này đòi hỏi ứng dụng khéo léo tất cả các kỹ thuật chẩn đoán - hỏi kỹ bệnh sử, thăm khám lâm sàng toàn diện và thận trọng sử dụng các xét nghiệm labô và các kỹ thuật hiện hình.

SỐT KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN Ở một số người, sốt trở thành dấu hiệu hoặc triệu chứng áp đảo của bệnh, và khi nguyên nhân không phát hiện được thì nó được định nghĩa là sốt không rõ nguyên nhân (SKRNN). Chỉ nên dùng thuật ngữ này cho những người bệnh có nhiệt độ cao [> 101^{O}F ($38,3^{O}$C)] trong một thời gian dài (ít nhất 2 tuần, thường là 3 tuần) mà vẫn chưa chẩn đoán ra bệnh sau nhất 1 tuần ra sức tìm kiếm. Tiêu chuẩn chặt chẽ này loại trừ khỏi phạm trù chẩn đoán này ở những người mắc các bệnh thường gặp do vi khuẩn hay virus, những người mà chẩn đoán đã rõ và sốt là do xuất hiện theo trình tự của những bệnh không liên quan đến bệnh căn. Một số ví dụ là một bệnh nhân có sốt sau nhồi máu cơ tim, lúc này xuất hiện viêm tắc tĩnh mạch có kèm sốt hoặc tắc mạch phổi rải rác, cũng là một bệnh có sốt. Có nhiều lầm lẫn trong y văn vì các nguyên nhân gây SKRNN là do không xác định được tiêu chuẩn để phân loại các bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân.

NHỮNG BỆNH GÂY SỐT KÉO DÀI

Bảng 9-1 liệt kê một số trong các bệnh gây ra sốt kéo dài. Một số trong các bệnh này lúc ban đầu phải được xem là SKRNN; một số khác thì chẩn đoán dễ.

Nhiễm trùng. Các bệnh nhiễm trùng hiện nay chiếm một vị trí, trong số các nguyên nhân gây sốt kéo dài, không còn là ưu thế so với trước kia vì trong thực hành y khoa người ta thường dùng các thuốc kháng sinh cho bất cứ bệnh nhân nào bị sốt kéo dài quá vài ngày. Hậu quả là, nhiều bệnh nhiễm trùng đã bị loại trừ do ít hay nhiều đã dùng "liệu pháp mù" mà không xác định được chính xác bản chất hoặc vị trí của chúng. Vào những năm 1950, những người mắc các bệnh nhiễm trùng chiếm khoảng 40 phần trăm số bệnh nhân SKRNN, song trong những lô tương tự thu thập được vào những năm 1970 thì tỉ lệ này đã tụt xuống còn 32 phần trăm, trong khi đó các bệnh ung thư đã tăng lên từ 20 đến 33 phần trăm. Nhiều bệnh trong số này tương đối không bị loại trừ nhanh chóng do các cơ chế phòng vệ của vật chủ (nghĩa là các bệnh nhiễm trùng sinh mủ cục bộ hoặc các bệnh nhiễm trùng nội tế bào) nếu bệnh tiến triển mạn tính hay bán cấp tính.

CÁC Ổ APXE (xem chương 87) Apxe là hình thái thường gặp nhất của bệnh nhiễm trùng, hiện diện như SKRNN và trở nên quan trọng vì có thể khỏi nếu được chẩn đoán và điều trị sớm, còn nếu không chẩn đoán ra có thể gây tử vong. Các ổ apxe này thường nằm trong ổ bụng hoặc khung chậu nhỏ bao gồm khoang dưới hoành, gan hoặc lách hoặc một túi cùng hay vỡ ruột thừa. Chụp siêu âm, chụp nhấp nháy gan lách, hoặc chụp cắt lớp có máy vi tính trợ giúp (CT) có thể mang lại chẩn đoán trong hầu hết các trường hợp. Mổ thành bụng thường là cần thiết

để xác nhận chẩn đoán và hoàn tất việc điều trị.

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG DO MYCOBACTERIUM. Mặc dầu ít gặp hơn trước đây, song các bệnh nhiễm trùng do mycobacterium, như bệnh lao chẳng hạn và ít gặp hơn, các bệnh nhiễm trùng do mycobacterium không điển hình gây ra SKRNN. Các bệnh nhiễm trùng này gặp nhiều hơn trong số người da đen, nguồn gốc Mỹ châu, người Đông Nam châu Á, và những người từ nước ngoài đến Hoa Kỳ. Ở những người bệnh có hội chứng thiếu hụt miễn dịch mắc phải, bệnh nhiễm trùng lan tỏa do mycobacterium-avium - nội tế bào (MAI) thường là một biến cố trước khi kết thúc bệnh. Phần lớn các bệnh nhiễm trùng này ngoài phổi và dính líu đến xương hoặc lympho, các cơ quan sinh dục hay tiết niệu, màng bụng hoặc gan. Lao ngoài phổi hoặc lao kê không thể phát hiện được bằng chụp rơnghen trừ phi ở giai đoạn muộn. Nhiều người trong số các bệnh nhân này yếu ớt và mắc bệnh quá nặng. Mặc dầu vậy, điều cốt yếu là phải chẩn đoán, thường nhờ sinh thiết hạch lympho hay mô tế bào dính líu, vì người mắc bệnh lao đáp ứng tốt với điều trị, nhất là với các thuốc diệt khuẩn như isomiazid và rifampin chẳng hạn, trái lại bệnh do MAI thì thường không đáp ứng với điều trị.

NHIỄM TRÙNG THẬN. Viêm thận - bể thận thông thường hiếm có sốt kéo dài, nếu sốt cao ở những người bệnh này thì phải xem xét khả năng tắc nghẽn trong thận hoặc ngoài thận. Tắc niệu quản do một khối bạch cầu hay biểu mô thận, như trong hoại tử nhú thận có thể có sốt kéo dài. Phải xét tới apxe tuyến tiền liệt ở nam giới. Những người bệnh này có thể không có triệu chứng đái khó hoặc đau tức ở ruột thẳng. Đôi khi, viêm thận - bể thận có thể gây sốt kéo dài.

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG KHÁC. Các bệnh này gồm viêm xoang, viêm xương - tủy xương đốt sống (thường kết hợp với vi khuẩn niệu mạn tính và thường dễ chẩn đoán nhờ chụp nhấp nháy xương), đặt ống thông tĩnh mạch hay động mạch bị nhiễm trùng và nhiễm trùng sau phúc mạc như các phình mạch chứa đầy cục máu và mảnh vụn tổ chức hóa đang bị nhiễm trùng thứ phát. Các vi khuẩn gây bệnh đường ruột (gồm *Escherichia Coli, Bacteroides* và *Salmonella*) thường được phân lập từ những người mắc các bệnh như trên. Giải phẫu là cần thiết vừa để chẩn đoán vừa để điều trị. Ngoài ra, một số người bệnh có các phình mạch phẫu tích được có sốt nhưng không có bội nhiễm.

VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN. Có lẽ do người ta nghi ngờ nhiều, việc cho cấy máu rộng rãi và dùng thuốc kháng sinh tùy tiện để chữa khỏi bệnh nên viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn để trở nên một nguyên nhân hiếm thấy gây SKRNN. Tương tự, vi khuẩn huyết do Neisseria, Salmonella, và Brucella ít khi gây SKRNN, song phải được xem xét trong bối cảnh dịch tễ riêng.

NHIỄM TRÙNG DO THẦY THUỐC GÂY RA. Các trường hợp này gồm nhiễm trùng do đặt ống thông, rò động tĩnh mạch nhiễm trùng và đôi khi nhiễm trùng vết thương ở những nơi kín đáo. Thông thường, muốn chữa khỏi cần lấy dị vật ra kết hợp với liệu pháp kháng sinh. Nhiễm trùng những mảnh ghép bên trong mạch máu đặt ra vấn đề xử lý khó khăn và có thể gây nhiễm khuẩn huyết dai dẳng.

NHIỄM TRÙNG DO VIRUS, RIKETSIA VÀ CHLAMYDIA. Các bệnh nhiễm trùng này ít gây sốt kéo dài, song đôi khi người mắc bệnh Epstein-Barr hoặc nhiễm trùng do virus tế bào khổng lồ có thể sốt cao và nét đặc trưng thường là tự nhiên lui bệnh và bệnh vượng phát. Virus tế bào khổng lồ (có kèm hoặc không kèm *Pneumocystis*) đang trở thành một nguyên nhân ngày càng phổ biến gây sốt kéo dài ở những người suy giảm miễn dịch. Ở những người này, không phải đặt vấn đề chẩn đoán, mà một hội chứng giống nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân hoặc sốt tiêm truyền ở những người khỏe mạnh có thể là những điều nan giải khó khăn trong chẩn đoán. Vì những người này không ốm nặng và khỏi tự nhiên, nên không được xem họ là bệnh nhân sốt kéo dài và không nên thăm dò tốn kém. Bệnh *Virus vẹt* có thể giống bệnh thương hàn và bệnh *sốt Q*. *Viêm nội tâm mạc* đã từng gây bối rối đặc biệt và gây tử vong nên phải được điều trị bằng cả kháng sinh lẫn bằng thay van.

CÁC BỆNH DO KÝ SINH VẬT. Bệnh do amip có thể biểu hiện như một bệnh SKRNN, hoặc dưới dạng viêm gan lan tỏa hoặc apxe gan. Chẩn đoán là sốt rét phải dựa vào tiền sử tiếp xúc mới đây.

Tân sản

BỆNH HODGKIN. Sốt có thể là triệu chứng chính và là triệu chứng khách quan duy nhất trong giai đoạn đầu của bệnh, nhất là khi người bệnh mắc bệnh này sốt kéo dài chỉ thấy hạch trong ổ bụng hay sau phúc mạc hoặc dính líu đến tủy xương.

Bảng 9-1. Các thực thể bệnh thường gặp tại Hoa Kỳ gây sốt kéo dài

I. Các bệnh nhiễm trùng
- A. Nhiễm trùng có u hạt
  1. Lao
  2. Nhiễm nấm vị trí sâu
  3. Nhiễm trùng do Mycobacteria không điển hình
- B. Nhiễm trùng sinh mủ
  1. Nhiễm trùng phần trên ổ bụng
     a. Viêm túi mật (sỏi), mủ túi mật
     b. Viêm mật quản
     c. Apxe gan
     d. Túi apxe nhỏ
     e. Apxe dưới cơ hoành
     f. Apxe lách
  2. Nhiễm trùng phần dưới ổ bụng
     a. Viêm túi cùng (± apxe)
     b. Viêm ruột thừa
  3. Bệnh viêm chậu nhỏ
  4. Nhiễm trùng đường tiết niệu
     a. Viêm thận - bể thận (hiếm)
     b. Apxe trong thận
     c. Apxe quanh thận
     d. Tắc niệu quản
     e. Apxe tuyến tiền liệt
  5. Viêm xoang
  6. Viêm tủy sống
- C. Nhiễm trùng trong lòng mạch
  1. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
  2. Do đặt ống thông nội mạch
- D. Vi khuẩn huyết không rõ ổ sơ phát
  1. Nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu
  2. Nhiễm khuẩn huyết do lậu cầu
  3. Nhiễm phảy khuẩn
  4. Do listeria
  5. Do Brucella
  6. Vi khuẩn huyết thể Coli ở người xơ gan
- E. Nhiễm trùng do virus, ricketsia và chlamydia
  1. Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn
  2. Bệnh do virus tế bào khổng lồ
  3. Viêm gan
  4. Các bệnh do virus Coxsackie nhóm B
  5. Sốt Q (kể cả viêm nội tâm mạc)
  6. Bệnh virus vẹt
- F. Các bệnh do ký sinh vật
  1. Amip
  2. Sốt rét
  3. Giun xoắn
- G. Nhiễm trùng do xoắn khuẩn
  1. Leptospira
  2. Sốt tái phát

II. Tân sản
- A. U rắn (khu trú)
  1. Thận
  2. Phổi
  3. Tụy
  4. Gan
  5. Ruột kết
  6. U nhầy tâm nhĩ
- B. Di căn
  1. Từ đường tiêu hóa
  2. Từ phổi, thận, xương cổ tử cung, buồng trứng
  3. U hắc tố
  4. Sarcoma
- C. U của hệ liên võng nội mô
  1. Bệnh Hodgkin
  2. U lympho không phải Holgkin
  3. U tổ chức bào ác tính
  4. Bệnh hạch bạch huyết miễn dịch
  5. U hạt dạng u lympho
  6. Hội chứng u bạch huyết da niêm mạc

III. Bệnh của mô liên kết
- A. Bệnh thấp
- B. Luput ban đỏ hệ thống
- C. Viêm khớp dạng thấp (đặc biệt, bệnh Still)
- D. Viêm động mạch tế bào khổng lồ
- E. Viêm mạch máu quá mẫn
- F. Viêm nút quanh động mạch
- G. Bệnh u hạt Wegener
- H. Viêm toàn bộ động mạch chủ

IV. Các bệnh u hạt
- A. Bệnh Crohn (viêm ruột non cục bộ).
- B. Viêm gan u hạt
- C. Bệnh sarcoid
- D. Hồng ban nút.

V. Các bệnh khác
- A. Sốt do thuốc
- B. Tắc mạch phổi
- C. Viêm tuyến giáp
- D. Các tình trạng tan máu
- E. U máu
- F. Phình mạch
- G. Bệnh Whipple

VI. Các bệnh chuyển hóa và di truyền
- A. Sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình
- B. Tăng triglycerid và tăng cholesterol-máu
- C. Bệnh Fabry

VII. Sốt do nguyên nhân tâm lý
- A. Tăng nhiệt theo thói quen
- B. Sốt giả tạo

VIII. Sốt chu kỳ (giảm bạch cầu trung tính chy kỳ)

IX Rối loạn điều hòa nhiệt

X. Không được chẩn đoán
- A. Khỏi
  1. Không điều trị
  2. Dùng kháng sinh
  3. Dùng thuốc chống viêm
- B. Hồi quy
  1. Do dùng steroid

CÁC HỘI CHỨNG GIỐNG U LYMPHO Nhiều thực thể bệnh lý đã được mô tả mà về lâm sàng và tổ chức học giống u lympho không phải Hodgkin song có thể có một tiên lượng tốt hơn hoặc đáp ứng một cách khác với steroid và các thuốc chống u. Trong số các thực thể này, hiện diện như SKRNN gồm có bệnh bạch huyết tăng nguyên bào miễn dịch, các bệnh u hạt lympho, bệnh hư tủy cấp tính tăng tế bào nhân khổng lồ và, ở trẻ em, hội chứng cục bạch huyết da - niêm mạc (bệnh Kawasaki). Các bệnh này được bàn tới đầy đủ hơn ở chương 55.

U LYMPHO KHÔNG PHẢI HODGKIN Các bệnh này thường hiện diện có sốt, với các triệu chứng không đặc hiệu, và bệnh hạch bạch huyết mà người bệnh nhận biết được. Gan lách to và xương đau và sưng là các triệu chứng phổ biến. Thử nghiệm labô thường có thiếu máu, tăng bạch cầu và tăng tế bào lympho không điển hình. Chẩn đoán thường dựa vào sinh thiết hạch lympho, song kết quả sinh thiết có thể lầm với tăng sản phản ứng hoặc các thâm nhiễm tế bào lympho không điển hình, ít ra là lúc khởi đầu. Dùng hóa trị liệu có thể dẫn tới những đợt lui bệnh dài ngày.

TĂNG TỔ CHỨC BÀO ÁC TÍNH Đây là một bệnh thâm nhiễm hiếm gặp thứ phát sau tăng sản ác tính tế bào Langerhans ngoài da. Tiên lượng xấu nếu có sốt, gầy, hạch lympho nổi khắp nơi, và gan lách to. Tủy xương, phổi và da cũng có thể dính líu đến diễn biến mau lẹ của bệnh này. Bệnh có xu hướng thiếu hồng cầu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu hoặc kết hợp cả ba. Mô sinh thiết thường có giá trị chẩn đoán dứt khoát, song câu trả lời là bệnh có sốt diễn biến mau lẹ, tăng sinh tế bào liên võng nội mô nguyên thủy ác tính với ưu thế là tổ chức bào và tăng thực bào hồng cầu.

BỆNH BẠCH CẦU Người ta thường lầm bệnh bạch cầu với một bệnh nhiễm trùng cấp tính lúc khởi phát. Bệnh bạch cầu cấp hầu như bao giờ cũng có sốt, đôi khi sốt tới $105^{O}F$ ($40,6^{O}C$). Chẩn đoán chậm chủ yếu là vì không thấy nguyên bào trong máu hay trong tủy xương. Tuy vậy, người bệnh thường là thiếu máu, và giảm bạch cầu và thường được dán một nhãn hiệu là tiền bạch cầu cấp. Bệnh bạch cầu mạn thể lympho hoặc thể bạch cầu hạt có thể mang nét đặc trưng là sốt, nhưng sốt như vậy thường đồng thời có nhiễm trùng. Vì có những thay đổi điển hình trong bạch cầu trong máu lưu hành, nên sốt thường không phải là yếu tố để chẩn đoán. Trước khi đoán chắc rằng sốt ở một người bệnh bạch cầu là do loạn tạng máu thì phải loại trừ nhiễm trùng bằng các xét nghiệm thích hợp và cấy máu, và phải thử tiến hành điều trị vi khuẩn gây bệnh nào là "chắc đúng nhất".

CÁC KHỐI U RẮN Một nét không thay đổi của các u rắn gây SKRNN là sự hiện diện của ung thư di căn trong ổ bụng. Những người bệnh này thường là cao tuổi; chẩn đoán phải dựa vào mở thành bụng thẳng vào vị trí đã được xác định nhờ hỏi bệnh sử, thăm khám thực thể và các nghiên cứu không xâm nhập khác. Vị trí sơ phát với nhiều loại gồm thận, gan, tụy, dạ dày, màng phổi, phổi và ruột. Không có gì đáng ngạc nhiên là người bệnh chẳng sống được bao lâu.

U NHẦY TÂM NHĨ. Người bệnh có tiếng thổi tâm thu thay đổi, có hiện tượng tắc mạch ngoại vi và đau các khớp thường nghi là viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, bệnh thấp hoặc đôi khi là một bệnh của mô liên kết nào đó. Dứng trước sự tồn tại dai dẳng các triệu chứng và dấu hiệu này mà không có chẩn đoán dương tính thì nên tiến hành chụp âm vang tâm đồ hai chiều, và nếu kết quả âm vang tâm đồ dương tính thì phải tiến hành chụp động mạch để phát hiện khả năng một u nhầy tâm nhĩ.

Các bệnh mô liên kết

BỆNH THẤP Có lẽ vì sử dụng rộng rãi các thử nghiệm chẩn đoán miễn dịch học nên các bệnh của mô liên kết hiện nay chỉ còn là một phần nhỏ của một loạt các bệnh SKRNN. Tần số bệnh thấp ở Bắc Mỹ và châu Âu đã giảm đi đáng kể. Bệnh lupus ban đỏ hệ thống thường có sốt nhưng chẩn đoán thường dễ dàng.

VIÊM KHỚP DẠNG THẤP Trong thể kinh điển, bệnh này không khó nhận biết, song ở một số người bệnh lúc đầu có SKRNN thì không thấy viêm khớp trong giai đoạn bệnh khởi phát; những bệnh nhân này bắt đầu có sốt, rồi gan lách to, sưng hạch bạch huyết, nổi ban thoảng qua, thiếu máu và tăng bạch cầu. Những thay đổi ở khớp chỉ xuất hiện về sau. Bệnh này thường xuất hiện ở người trưởng thành trẻ tuổi và có thể được xem là bản sao ở người lớn của bệnh viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên. Chỉ có thể chẩn đoán được sau một thời gian quan sát lâu dài, một phần vì các thử nghiệm huyết thanh học đặc trưng của bệnh khớp dạng thấp âm tính. Tiên lượng thường tốt, và người bệnh đáp ứng tốt với aspirin, các thuốc chống viêm không phải steroid

hoặc steroid. Viêm khớp và một ban đặc trưng ngoài da (hồng ban mạn tính di truyền) do nhiễm trùng *Borrelia burgorefi* (bệnh Lyme) có thể gây lầm lẫn trong chẩn đoán. (Xem chương 278).

VIÊM ĐỘNG MẠCH TẾ BÀO KHỔNG LỒ (Viêm nhiều cơ dạng thấp) Đây là một bệnh của người có tuổi, kêu sốt, đau đầu và đau các bắp thịt và các khớp. Viêm khớp rõ thường không thấy. Đôi khi, sốt là triệu chứng duy nhất, và không thấy có dấu hiệu thực thể nào cả. Tốc độ lắng hồng cầu có xu hướng rất tăng, và có thể thiếu hồng cầu, tăng bạch cầu hoặc tăng tế bào ưa acid. Đôi khi, các động mạch thái dương hoặc động mạch chẩm viêm và căng, nhưng thường là bình thường. Trong cả hai trường hợp, chẩn đoán có thể dựa vào sinh thiết động mạch thái dương. Thường có kèm theo các khuyết tật thị giác hoặc mù là vì có liên quan đến động mạch võng mạc. Bệnh này đáp ứng cực kỳ tốt với steroid liều thấp, thuốc này nên được dùng điều trị thử.

CÁC BỆNH KHÁC CỦA MÔ LIÊN KẾT Các bệnh này gồm viêm nút quanh động mạch, có kèm hay không kèm viêm gan B, một bệnh có dính líu đến các động mạch cỡ nhỏ và cỡ trung bình cũng như dính líu đến động mạch chủ và các nhánh chính của nó (xem chương 269).

Các bệnh u hạt

BỆNH SARCOID Thông thường, sốt không phải là nét đặc trưng của bệnh sarcoid, song lại là triệu chứng ưu thế, trong một số ít trường hợp, nhất là những nét đặc trưng của các bệnh này là đau khớp, hạch rốn phổi to và các tổn thương ngoài da giống ban nút hoặc trong các trường hợp có thương tổn gan lan rộng. Chẩn đoán được đặt ra nếu có hạch to, thương tổn nhãn cầu và tăng globulin - máu và được xác nhận bằng sinh thiết da, hạch bạch huyết, cơ và gan. Hoạt độ enzym chuyển đổi angiotesin trong huyết thanh tăng (xem chương 270). Chẩn đoán có thể trở thành rắc rối nếu có sự hiện diện của ban nút hoặc các ban huyết quản khác một thời gian lâu trước khi tìm thấy u hạt.

VIÊM RUỘT NON CỤC BỘ Các thương tổn viêm của ruột kết và ruột non ít khi hiện diện trong SKRNN, song đôi khi người bệnh chỉ thấy sốt, đau bụng, từng đợt ỉa lỏng hồi quy, hoặc những thay đổi tế nhị trong tập quán đại tiện chỉ ra có tắc ruột mức độ nhẹ và có thể là do viêm ruột non cục bộ. Tương tự, bệnh Whipple có thể có biểu hiện sốt, mà không có viêm khớp hay rối loạn hấp thu.

VIÊM GAN U HẠT Bệnh này có bệnh căn không rõ là một nguyên nhân tương đối thường gặp gây SKRNN. Có lẽ nó là biểu hiện của tính tăng mẫn cảm mặc dầu ít khi nhận biết được các kháng nguyên đặc hiệu. Trong thể điển hình, sinh thiết gan cho thấy có các u hạt không bã đậu hóa. Phải loại trừ các bệnh đặc hiệu có thể gây ra phản ứng này gồm lao, bệnh Hodgkin, bệnh nấm histoplasma, bệnh sarcoid, các phản ứng do thuốc, xơ gan ứ mật tiên phát, và bệnh sán máng... chỉ kể một số ít thôi. Sốt thường tự nhiên giảm sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Đôi khi có thể hạ nhiệt bằng các thuốc chống viêm hoặc steroid và vì lý do không thể hoàn toàn loại trừ bệnh lao được nên nếu cho người bệnh uống steroid thì đồng thời phải cho các thuốc chống lao.

Những nguyên nhân khác gây sốt

SỐT DO THUỐC Đây là một nguyên nhân quan trọng của sốt không rõ nguyên nhân; phải hỏi kỹ tiền sử dùng thuốc trước bất cứ người bệnh nào có sốt không cắt nghĩa được. Sốt do dị ứng với một trong số thuốc kháng sinh có thể bị chồng chéo với sốt do nhiễm trùng mà vì lý do này người bệnh phải dùng thuốc, đây là một tình huống dễ gây lẫn lộn. Thường thì sốt là do dùng các thuốc phổ biến như sulfonamid, muối brom, có asen, muối iôt, thiouracil, barbiturat và các thuốc xổ, nhất là các thuốc chứa phenolphtalein. Bất cứ vấn đề gì về sốt do thuốc đều có thể được giải quyết mau lẹ bằng cách ngừng tất cả các thuốc đó. Chẩn đoán có thể được xác nhận về sau bằng cách cho một liều thuốc thử sau khi sốt đã đỡ, song điều này có thể gây ra một phản ứng rất khó chịu hoặc thậm chí còn nguy hiểm nữa.

TẮC MẠCH PHỔI RẢI RÁC Tắc mạch phổi rải rác ngày càng giảm vai trò trong nguyên nhân gây SKRNN; thật vậy, trong một lô bệnh nhân người ta đã lạm dụng chẩn đoán. Tuy nhiên, nghẽn mạch bắp chân hoặc nghẽn tĩnh mạch tiểu khung không có triệu chứng có thể gây ra một bệnh có sốt dai dẳng hoặc vì lý do viêm tắc tĩnh mạch hoặc vì là hậu quả của tắc các mạch phổi nhỏ lặp đi lặp lại. Các thương tổn tắc mạch này có thể không biểu hiện bằng đau màng phổi hoặc ho ra máu, song điều chắc là có ho, khó thở và đau ngực khó xác định. Chụp nhấp nháy phổi và chụp tĩnh mạch sẽ phát hiện được bệnh. Đôi khi những người bệnh này hiện diện với một hội chứng thận hư do nghẽn

mạch thận. Viêm tắc tĩnh mạch tiểu khung có kèm tắc mạch phổi hay không là một nguyên nhân quan trọng gây SKRNN ở người bệnh sau đẻ.

CÁC ĐỢT TAN MÁU Nét đặc trưng của phần lớn các bệnh tan máu là các đợt sốt và các đợt tan máu cấp diễn có thể gây ra các cơn rét run và tăng nhiệt độ rõ rệt. Người ta không lạ gì điều khó khăn trong chẩn đoán bệnh hồng cầu hình liềm phân biệt với bệnh thấp cấp diễn. Phải nghi ngờ có các rối loạn tan máu này nếu thấy xuất hiện nhanh thiếu hồng cầu trong các bệnh khác có sốt, và nếu có tăng tế bào lưới và vàng da. Sốt không phải là nét đặc trưng của thiếu hồng cầu nặng do mất máu vì chảy máu hoặc do thiếu hồng cầu trong tăng urê máu.

U MÁU KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN Sự tích tụ máu đã lâu trong các khoang kín, chẳng hạn, tại các vị trí chấn thương khuất, đặc biệt trong vùng xung quanh lách, vùng màng ngoài tim, hoặc vùng sau phúc mạc, nhất là ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông, đã gây ra sốt kéo dài. Điều quan trọng là phải chẩn đoán được vì lấy bỏ khối máu tụ thường chữa khỏi bệnh. Sốt thường đi kèm với hiện tượng phẫu tích bên trong lòng động mạch chủ.

VIÊM MÀNG NGOÀI TIM KHÔNG ĐẶC HIỆU Đôi khi thực thể bệnh lý này không được chẩn đoán và hiện diện như một trường hợp SKRNN.

SỐT DỊA TRUNG HẢI CÓ TÍNH CHẤT GIA ĐÌNH (xem chương 271)

Bệnh này hoặc là ngày càng ít xuất hiện, hoặc được chẩn đoán dễ dàng hơn.

CÁC RỐI LOẠN ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT Hiếm có bệnh nhân sốt do một tình trạng bất thường trong cơ chế điều hòa thân nhiệt. Những bệnh nhân này có thể có sốt mà không có bất cứ một nguyên nhân nào hoặc có thể có những đáp ứng nhiệt độ quá mức trong tiến trình của những bệnh khác gây sốt. Chẩn đoán bằng phép loại trừ - Một số người bệnh đáp ứng với chlopromazin.

Sốt do nguyên nhân tâm lý

TĂNG NHIỆT THEO THÓI QUEN Không hiếm có một người bệnh, trong khi không có vẻ mắc một bệnh cấp tính, lại thấy tăng thân nhiệt trên mức "bình thường", nghĩa là từ 99,0 đến 100,5°F (37,2 đến 38°C). Sốt nhẹ dai dẳng có thể là một biểu hiện của một bệnh nặng, hoặc nó có thể là một vấn đề của không phải một hậu quả thực sự nào cả. Có thể là có một số người có nhiệt độ "bình thường" như vậy. Tuy nhiên, chẳng có cách nào chắc chắn xác định những người như vậy cả. Những khả năng được cứu xét trong những trường hợp như vậy thay đổi rất nhiều tùy theo các nhóm tuổi liên hệ - Một vấn đề đặc biệt gọi là *tăng thân nhiệt theo thói quen* thấy có liên quan đến các thiếu nữ. Người bệnh có thể có nhiệt độ từ 99,0 đến 100,5°F (37,2 đến 38°C) đều đặn hoặc gián cách trong nhiều năm và cũng thường phàn nàn về nhiều loại chứng bệnh đặc trưng của bệnh thần kinh - tâm lý như mệt mỏi, mất ngủ, đau bụng, đau nhiều nơi không rõ rệt và đau đầu. Nghiên cứu và quan sát kỹ lưỡng dài ngày cũng không phát hiện được một bằng chứng nào của một bệnh thực thể cả. Điều không may là những người này đã đi khám hết thày này đến thày khác và đã phải phải chịu đựng nhiều loại thử nghiệm, trị liệu và cả phẫu thuật vừa gây khó chịu, vừa tốn kém và thậm chí vừa nguy hại nữa. Hội chứng này có thể được chẩn đoán với một mức chắc chắn hợp lý sau cả một thời kỳ quan sát và nghiên cứu thích hợp, và nếu người bệnh tin như vậy thì đó cũng là điều đã giúp ích cho họ.

Ở một người bệnh quá tuổi trung niên dẫu chỉ sốt nhẹ thôi thì bao giờ cũng phải xem đó là một chỉ báo khả dĩ của một bệnh thực thể. Những khả năng phải cứu xét trong nhóm tuổi này cũng giống các khả năng đã được bàn tới trên đây dưới chủ đề "bệnh có sốt kéo dài".

SỐT GIẢ TẠO Đôi khi người bệnh cố ý tạo ra những trị số nhiệt độ cao. Có nhiều bệnh nhân loại này là những thiếu phụ, thường thông đồng với nhân viên y tế. Một số là học sinh không muốn đến trường. Họ rơi vào hai nhóm - một nhóm tự gây nhiễm trùng cho mình bằng vi khuẩn hoặc các chất ô nhiễm khác, và nhóm kia tìm cách làm cho nhiệt kế ghi được những trị số cao hơn trị số thực. Nếu nghi là giả ốm thì tất cả điều cần thiết là phải chứng minh bằng cách đo lại nhiệt độ ngay lập tức sau khi đọc thấy nhiệt độ cao, với một người nào đó còn ngồi bên giường bệnh trong khi nhiệt kế vẫn để nguyên tại chỗ. Những đầu mối khác phát hiện nhiệt độ cao giả tạo là hiện tượng phân ly giữa mạch với nhiệt độ và sốt quá cao [trên 106°F (trên 41,1°C) ở người lớn] mà không thấy rét run, vã mồ hôi hoặc nhịp tim nhanh. Những người này nằm ở phạm trù chẩn đoán tâm thần học về "hội chứng gần như

điên", một trạng thái giữa loạn thần kinh chức năng và loạn tâm thần, mà tiên lượng phải dè dặt. Những người khác, phần lớn là thiếu nữ, lấy tăng giả tạo nhiệt độ làm một phương tiện tìm đến sự giúp đỡ của nhà tâm thần học và điều trị có kết quả bằng tâm lý liệu pháp.

Sốt kéo dài không rõ nguyên nhân vẫn chưa được chẩn đoán

Những người bệnh này được xếp thành nhiều nhóm. Một số mắc một bệnh nhiễm trùng do virus dai dẳng, tự hạn chế giống bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, bệnh do virus đại thực bào, viêm gan do virus hoặc nhiễm trùng do adenovirus song các tác nhân gây bệnh không bao giờ phân lập được cả. Những người bệnh này khỏi tự nhiên. Một số khác tỏ ra đáp ứng với các kháng sinh và có thể được cho là có một bệnh nhiễm khuẩn không rõ nguyên nhân. Một nhóm thứ ba có sốt đáp ứng với steroid, không chẩn đoán được nhưng giống những bệnh có vai trò trung gian và yếu tố miễn dịch. Một số những người bệnh này tình cờ không cần dùng steroid nữa để giảm sốt, nhưng một số khác vẫn không hết sốt hoặc không hết các triệu chứng viêm khác nếu không dùng steroid. Đôi khi một người bệnh cao tuổi trông giống một người bệnh viêm khớp dạng thấp tuổi thiếu niên dai dẳng đã nhiều năm (bệnh Still).

CÁC KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN SỐT KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN

Với rất nhiều khả năng như vậy nên điều hiển nhiên là không thể vạch ra một kế hoạch duy nhất cho việc nghiên cứu hệ thống từng vấn đề một trong sốt không rõ nguyên nhân. Với bất cứ bệnh nhân nào việc tiếp cận chẩn đoán phải thông qua hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, điều quan trọng nhất là lập mô hình dịch tễ học. Nếu có các yếu tố khả nghi bệnh nhiễm trùng thì chỗ dựa chính là các kỹ thuật vi sinh học, còn nếu là một người rơi vào "nhóm tuổi ung thư" mà thấy sốt dai dẳng không rõ nguyên nhân thì cơ may chẩn đoán sớm nhất có thể phải cần đến chụp rơghen, chụp nhấp nháy và sinh thiết.

Bệnh sử Hỏi kỹ bệnh sử và trình tự thời gian xuất hiện các triệu chứng có thể cung cấp những đầu mối quan trọng. Những nơi cư trú gần đây, việc tiếp xúc với các súc vật hay chim muông nuôi trong nhà hay hoang dại trước khi mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính như bệnh ỉa chảy, hay mụn nhọt và tiếp xúc với những người mắc bệnh lao chẳng hạn có thể cung cấp các đầu mối của một bệnh nhiễm trùng. Các triệu chứng cục bộ có thể là một chỉ dẫn đối với một số hệ thống cơ quan mắc bệnh. Điều quan trọng là phải hỏi đi hỏi lại người bệnh. Hết thảy các sự kiện có tầm quan trọng trong bệnh sử chỉ có thể định đưa ra ánh sáng chừng nào đã nhiều lần đàm thoại với người bệnh.

Thăm khám thực thể Phải tìm hiểu kỹ lưỡng các thương tổn ngoài da và các chấm xuất huyết trong đáy mắt, kết mạc, nền móng tay móng chân và da. Các hạch lympho phải được sờ nắn cẩn thận và chú ý đặc biệt đến các vùng trên xương đòn, nách và trên lồi cầu. Việc phát hiện một tiếng thổi của tim có thể có ý nghĩa quan trọng nhất là nếu nó xuất hiện trong thì tâm trương. Việc phát hiện một khối u trong ổ bụng có thể là đầu mối đầu tiên của một bệnh ung thư. Lách to sờ thấy được gợi ý bệnh nhiễm trùng, bệnh bạch cầu hoặc u lympho và chỉ ra nơi di căn các khối u. Gan to và lách to gợi ra u lympho. bệnh bạch cầu, bệnh nhiễm trùng mạn tính hoặc xơ gan. Gan to mà lách không sờ thấy là chỉ dẫn một apxe gan hay một di căn ung thư. Thăm khám các bộ phận trong trực tràng và trong tiểu khung của phụ nữ có thể phát hiện các khối u hoặc apxe, khám tinh hoàn có thể phát hiện u hay lao.

Các xét nghiệm labô Những người bệnh SKRNN phải tiến hành nhiều xét nghiệm labô, thường phải làm đi làm lại và quá thừa. Sau đây là những chỉ dẫn hữu ích cho việc sử dụng các xét nghiệm.

HUYẾT HỌC Các xét nghiệm này thường cho kết quả không bình thường, cho thấy thiếu hồng cầu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc tăng tiểu cầu và tăng tốc độ lắng hồng cầu. Những kết quả này ít khi mang tính đặc hiệu. Các lam máu cho thấy nhiều dị thường hình thái học song vì người bệnh SKRNN, nên ít khi có giá trị chẩn đoán.

HÓA HỌC Trừ phi xác định được loạn chức năng cơ quan đặc hiệu, còn thì các xét nghiệm này ít có giá trị. Thậm chí cả các emzym trong huyết thanh chỉ ra thâm nhiễm gan như phosphataza kiềm hay men 5' - nucleotidaza cũng có thể là bình thường mặc dầu có bệnh gan.

CÁC XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH HỌC Đây là các xét nghiệm hữu ích nhất trong chẩn đoán sốt do các bệnh mô liên kết hoặc, đôi khi do bệnh phức hợp miễn dịch thứ phát hoặc bệnh viêm nội tâm

mạc nhiễm trùng.

VI SINH HỌC Trong việc lượng định ban đầu sốt kéo dài có chỉ định cấy máu. Tuy vậy, không trường hợp nào cần cấy máu quá sáu lần (tốn kém) trên một bệnh nhân cả. Kính phết mủ và cấy mủ là hữu ích song không được trì hoãn việc tiến hành điều trị. Cấy vi khuẩn kỵ khí phải được tiến hành với tất cả các trường hợp có apxe. Cấy khuẩn mycobocteria vẫn là biện pháp chính để chẩn đoán bệnh do vi khuẩn kháng toan. Cấy và nhuộm đặc biệt hoặc sinh thiết những mô nghi tổn thương thường là cần để chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng lan tỏa do nấm.

HUYẾT THANH HỌC Thử nghiệm huyết thanh học là hữu ích trong chẩn đoán bệnh do virus Epstein - Barr và đôi khi các bệnh do virus tế bào khổng lồ và trong bệnh do amip. Xét nghiệm ngưng kết thường quy ít khi cần thiết nhưng có thể phát hiện bệnh do Brucella.

THỬ NGHIỆM NỘI BÌ Các thử nghiệm này ít có giá trị do mất ứng hoặc tính không đặc hiệu đối với nhiễm trùng cấp diễn. Nhiều người mắc bệnh ung thư tiến triển nặng lâm vào tình trạng mất ứng. Không phải hết thảy mọi bệnh nhân mắc lao toàn thể đều có thử nghiệm tuberculin dương tính cả. Những người mắc bệnh nấm histoplasma thường có tthử nghiệm nội bì âm tính

Các kỹ thuật hiện hình

CHỤP TIA X Chụp tia X và, nếu nghi có liên quan đến đường tiết niệu, thì chụp đường tiết niệu có tiêm thuốc cảm quang vào tĩnh mạch là các biện pháp có giá trị nhất trong chẩn đoán SKRNN. Xem lại các phim chụp trước đây, kể cả các phim chụp tại các bệnh viện khác, thường làm đảo lộn hẳn các đầu mối quan trọng nếu là một thày thuốc khác đọc phim. Ngược lại, sẽ chẳng có lợi gì nếu lặp lại các phim chụp từ đầu với kỹ thuật thỏa mãn miễn là những phim này được chụp trong các giai đoạn hợp lý. Các phim chụp xoang và chụp xương cũng thường là hữu ích. Ngược lại chụp tia X dạ dày ruột, chụp đường ruột ngược dòng qua nội soi, bằng đường uống, tiêm tĩnh mạch, qua gan..., chụp động mạch chủ và chụp bạch mạch chỉ có ích nếu có những đầu mối chỉ ra rõ ràng một hiện tượng khác thường chắc đúng trong một cơ quan hay một hệ cơ quan cần được hiện hình.

CHỤP SIÊU ÂM Kỹ thuật này đã trở nên thịnh hành để phát hiện các thương tổn u trong ổ bụng, ở thận, sau phúc mạc hoặc trong tiểu khung. Dẫu còn nhiều kết quả dương tính giả và âm tính giả, song kỹ thuật này vẫn được thịnh hành và nếu sau này được cải tiến thêm sẽ cung cấp các kết quả thăm dò sàng lọc về các khối u tương đối rẻ và không nguy hại. Có thể đây là kỹ thuật hàng đầu làm hiện hình túi mật và hệ đường mật.

CHỤP NHẤP NHÁY DÙNG CHẤT PHÓNG XẠ Trong tất cả các kỹ thuật chụp nhấp nháy dùng chất phóng xạ, thì kỹ thuật chụp gan - lách dùng technetium Sulfo dạng keo được sử dụng nhiều nhất. Mặt khác, chụp nhấp nháy dùng gallium dễ gây cho nhiều kết quả dương tính giả hoặc âm tính giả và đã được đánh giá quá mức. Chụp nhấp nháy dùng bạch cầu đánh dấu bằng Indium 111 có thể đáng tin cậy hơn trong chẩn đoán các apxe trong khoang bụng. Chụp nhấp nháy phổi có thể phát hiện tắc mạch phổi, và chụp nhấp nháy đồng thời gan và phổi được sử dụng để phát hiện apxe dưới cơ hoành. Chụp nhấp nháy xương có thể phát hiện các di căn xương hoặc viêm tủy xương dễ dàng hơn chụp tia X. Chụp nhấp nháy thận hữu ích trong chẩn đoán ung thư thận.

CHỤP CẮT LỚP CÓ MÁY TÍNH TRỢ GIÚP (CT) Kỹ thuật này rất hữu ích để phát hiện các apxe dưới hoành, ở bụng và chậu nhỏ và là kỹ thuật hữu hiệu nhất làm hiện hình khoang sau phúc mạc là vị trí thường gặp có liên quan đến SKRNN dưới dạng các hạch lympho,các u, apxe, máu tụ sau phúc mạc. Chụp nhấp nháy CT là kỹ thuật tuyệt hảo để phát hiện các thương tổn choán chỗ trong gan, mặc dầu một số tác giả có cảm giác là chụp siêu âm có hiệu quả hơn để hiện hình rõ túi mật và hệ mật quản.

Sinh thiết Thường thì cách tốt nhất để chẩn đoán xác định là làm sinh thiết.

Sinh thiết tủy xương có thể chỉ hữu ích để làm rõ bản chất tổ chức học của tủy xương song đôi khi cũng hữu ích để chứng minh các quá trình bệnh khác như carcinom di căn hoặc u hạt hay đã nuôi cấy. Tủy xương là một vị trí chọn mẫu "mù" có hiệu suất cao.

Sinh thiết gan có thể đặc biệt hữu ích trong các bệnh u hạt, nhưng ít có giá trị chẩn đoán nếu các xét nghiệm chức năng gan bình thường.

Sinh thiết các mô khác thấy không bình thường khi khám thực thể hoặc dựa vào kết quả các xét nghiệm

hiện hình không gây chảy máu thì có ích cho chẩn đoán chắc đúng hơn các mô được tiến hành sinh thiết mù. Các sinh thiết như vậy gồm sinh thiết phổi, cơ, da, niêm mạc dạ dày ruột, xương và động mạch. Đôi khi, "sinh thiết mù" cơ hoặc động mạch thái dương sẽ cho những kết quả khác thường, song ngay cả ở đây hiện tượng sưng bộ phận bị tổn thương chắc sẽ cho kết quả bất thường nhiều hơn.

Sinh thiết hạch lympho giúp ích trong chẩn đoán nhiều bệnh gồm các u tế bào lympho, ung thư di căn, lao, và các bệnh nhiễm trùng do nấm. Hạch bẹn rõ ràng là không đủ thỏa mãn cho sinh thiết nhưng thường được chọn vì lý do dễ tiếp cận. Hạch nách, cổ và trên xương đòn chắc sẽ cung cấp thông tin hữu ích hơn nhiều và hạch không nhất thiết phải cắt lọc rộng.

Mở thành bụng thăm dò Mở thành bụng thăm dò được khuyến nghị là một thủ thuật chẩn đoán xác định nhất trong SKRNN nhưng chỉ có giá trị nếu các thăm dò khác, gồm bệnh sử, khám thực thể, các kỹ thuật hiện hình không gây chảy máu và các dữ kiện labô chỉ ra được ổ bụng là một nguồn gốc khả dĩ của bệnh. Mở thành bụng là thủ thuật hữu ích nhất trong các trường hợp có các u rắn hoặc apxe trong khoang bụng - Thăm dò mù ổ bụng chỉ vì lý do chẩn đoán mơ hồ là một thủ thuật ít có giá trị.

Điều trị thử Người ta thường điều trị bằng kháng sinh cho những người bệnh sốt không rõ nguyên nhân. Thỉnh thoảng kiểu "thiện xạ" này cũng tỏ ra hữu hiệu đấy, song nói chung liệu pháp mù hại nhiều hơn lợi. Những hậu quả bất lợi gồm độc tính của thuốc, nhiễm khuẩn bội nhiễm do các vi khuẩn gây bệnh nhờn thuốc và ảnh hưởng đến chẩn đoán chính xác bằng nuôi cấy. Hơn nữa, một diễn biến giảm nhiệt độ không phải do điều trị thì lại được nhận định như một đáp ứng của điều trị, mà kết luận rằng một bệnh nhiễm trùng đang tồn tại. Nếu muốn điều trị thử thì phương pháp đó phải hết sức đặc biệt. Ví dụ *isoniazid* và *ethambutol* hoặc *rifampin* để điều trị lao, *asprin* đối với bệnh thấp; *metromidazol* cho bệnh viêm gan do amip; *penicillin* và *gentamicin* cho bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm cầu trùng ruột; và *cloramphenicol* cho vi khuẩn huyết do Salmonella, có tương đối ít điều trị thử bằng kháng sinh sẽ mang lại kết quả; điều trị thử bằng aspirin, các thuốc chống viêm không phải steroid, và các stroid thì chắc có hiệu quả hơn, song dùng các thuốc này phải thận trọng và chỉ nên dùng cho những người biết chắc là mắc bệnh mô liên kết và phải cố gắng loại trừ dứt khoát các bệnh u hạt, nhiễm trùng và ung thư.

Tiên lượng trong SKRNN Việc áp dụng một cách thông minh các thủ thuật chẩn đoán thích nghi phải mang lại giải đáp cho chừng 90 phần trăm những người bệnh sốt kéo dài mà không tìm được nguyên nhân. Tỷ lệ tử vong ở người bệnh SKRNN tăng trong số những người cao tuổi, đặc biệt vì lý do ung thư chắc là nguyên nhân gây sốt trong nhóm tuổi này. May mắn, phần lớn số bệnh nhân còn lại thì đáp ứng tốt với điều trị nội khoa hay ngoại khoa hoặc tự nhiên hồi phục. Trong số mổ tử thi phải làm (chừng 10 phần trăm), thì chưa tới một nửa là mắc bệnh có khả năng chữa khỏi.

Một triết lý ngắn về người bệnh SKRNN Nhiều người bệnh được xếp vào khung SKRNN vì lý do thày thuốc chăm sóc bỏ qua, xem nhẹ hoặc loại trừ một đầu mối hiển nhiên. Điều này hàm ý không ác, mà chỉ có nghĩa rằng các thày thuốc vì là những công cụ con người nên không được hoàn hảo. Chắc là không có thuật toán nào hay không có máy vi tính nào khả dĩ đảo ngược được chiều hướng này; hơn nữa, ngay cả kỹ thuật học tân kỳ cũng không đủ tinh xảo để phát hiện các nguyên nhân gây sốt ở những người bệnh này mà cách biểu hiện bệnh lại rất không điển hình.

Để giảm bớt những sai lầm đó của con người, các nhà lâm sàng phải lao động gian khổ hơn. Nó đòi hỏi phải khai thác bệnh sử và thăm khám thực thể nhiều lần và thường xuyên xem xét lại biểu đồ để tìm ra "đầu mối" có đấy nhưng chưa được nhận định kỹ, hội chẩn rộng rãi với các đồng nghiệp và giành nhiều thời giờ chứ không phải thời giờ ít nhất cho việc suy ngẫm âm thầm về những bí ẩn trên lâm sàng. Điều này không có nghĩa là ngăn chặn việc làm các thử nghiệm, mà một số có thể gây đau đớn và làm tất cả thì chắc là tốn phí, hoặc "tống" thêm thuốc cho người bệnh, hoặc vì thiếu các dữ kiện làm minh chứng như một phương sách cuối cùng nên buộc người bệnh phải giải phẫu thăm dò. Thày thuốc chăm sóc người bệnh SKRNN cần quan sát họ, chuyện trò với họ và suy nghĩ về họ. Chẳng có gì thay thế được các nguyên tắc thực hành lâm sàng cơ bản đó.

Mục 3. Các thay đổi chức năng hệ thần kinh

10. CÁCH TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH NHÂN VỚI BỆNH HỆ THẦN KINH

Các triệu chứng và dấu hiệu của rối loạn chức năng hệ thần kinh mô tả trong các chương sau đây nằm trong các triệu chứng và dấu hiệu thường gặp và phức tạp nhất của y học lâm sàng. Vì các bệnh thần kinh có thể xâm phạm chức năng cao cấp của vỏ não gây rối loạn ngôn ngữ, tri giác và trí nhớ cũng như có thể sinh ra các triệu chứng đặc hiệu liên quan đến các cấu trúc dưới vỏ, tủy sống, thần kinh ngoại biên hoặc cơ nên danh mục các triệu chứng gặp ở bệnh nhân có rất nhiều và khác nhau. Các triệu chứng như vậy phổ biến không phải vì bệnh ảnh hưởng tiên phát vào các phần khác nhau của hệ thần kinh hay bị rối loạn mà là do nhiều bệnh hệ thống này hay khác gây rối loạn hệ thần kinh. Đánh giá thận trọng tính chất và hình thái của các triệu chứng, góc độ thời gian, các lời khai bệnh kèm theo việc thăm khám khu trú thần kinh cho phép đi đến một kết luận trong số nhiều hướng khác nhau.

Các nhận xét đó trở nên phức tạp hơn do có khó khăn trong việc phân biệt các bệnh nhân thần kinh với các bệnh tâm thần. Nói chung nhà thần kinh học đã định nghĩa bệnh của hệ thần kinh là loại gây ra một tổn thương giải phẫu nhìn thấy hoặc xác định được về mặt sinh hóa. Tuy nhiên, hiện nay người ta thừa nhận là nhiều bệnh thần kinh nguyên phát có các biểu hiện lâm sàng trầm trọng nhưng không chứng minh được sự bất thường về mặt giải phẫu bệnh thần kinh hoặc sinh hóa thần kinh, kể cả nghiên cứu kỹ bằng các kỹ thuật hiện đại nhất về sinh học thần kinh. Các bệnh loạn trương lực cơ biến dạng, vẹo cổ co cứng, loạn vận động muộn, hội chứng Gillés de la Tourettes chẳng hạn được coi là bệnh thần kinh nhưng vẫn chưa có thông báo nào về một cấu trúc bất thường cụ thể nào cả. Khả năng các bệnh đó phát sinh do bất thường trong việc giải phóng chất dẫn truyền thần kinh hoặc trong chức năng tiếp nhận thường được xem như có thể đúng vì các bệnh đó phần nào đáp ứng được với các thuốc thần kinh dược lý. Đối với các bệnh khác vốn vẫn được thầy thuốc tâm thần điều trị, đặc biệt là các bệnh loạn tâm thần lớn như tâm thần phân liệt và thao cuồng-trầm cảm, những bằng chứng chồng chất dựa trên phân tích di truyền, sự đáp ứng với các chất hoạt hóa thần kinh và các tài liệu về bất thường nội tiết thần kinh - sinh hóa làm cho ta nghĩ rằng cả các bệnh này cũng đều là rối loạn nguyên phát của chức năng hệ thần kinh. Kết luận này còn được chứng minh thêm bằng các nhận xét là các triệu chứng loạn tâm thần tương tự có thể quan sát thấy trên các bệnh nhân có tổn thương phát hiện được ở hệ thần kinh (cơn động kinh mạn tính thùy thái dương, u não) hoặc sau khi cho dùng một vài thứ thuốc như acid lyzergic hoặc amphetamin.

Mặc dầu diện chồng chéo giữa thần kinh học và tâm thần học này có tầm quan trọng nhưng phần lớn các bệnh thần kinh mà bệnh nhân cần điều trị nội khoa chung đều do các quá trình bệnh dễ xác định. Nhiệm vụ của thầy thuốc lâm sàng là triển khai một phương pháp phân tích thần kinh học để dẫn tới chẩn đoán chính xác vị trí và nguyên nhân của tổn thương. Chỉ như vậy mới có thể mở ra đường hướng hữu hiệu cho xử trí và điều trị.

Trong mục này, các phần về thần kinh học và tâm thần học được tách riêng do có nhiều đường lối chẩn đoán và điều trị khác nhau. Trong chương này và các chương tiếp theo sẽ mô tả cách tiếp cận bệnh thần kinh và tâm thần và bàn về các biểu hiện của bệnh thần kinh trước người thầy thuốc thần kinh nội trú đa khoa. Mục đích của các chương nhập đề này nhằm mô tả rõ từng triệu chứng và dấu hiệu chủ yếu của các rối loạn chức năng hệ thần kinh. Các điều giải thích thường được công nhận về mặt giải phẫu, sinh lý, dược lý và hóa học cũng được

nêu lên. Phần nói về các bệnh thần kinh đặc hiệu nằm trong các chương từ 360 đến 367.

PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG THẦN KINH HỌC

Cách thức đánh giá một bệnh nhân có bệnh thần kinh là bắt đầu bằng câu hỏi tổn thương ở đâu? Dầu mối trả lời câu hỏi này lộ ra trong phần bệnh sử và từ đó thăm khám được sắp xếp khéo léo để làm sáng tỏ các điều không rõ hoặc để phân định như bệnh sử đã gợi lên. Như vậy, thăm khám rung giật nhãn cầu có thể là một phần kiểm tra quan trọng đối với một bệnh nhân liệt nhẹ nửa người trái và mất khả năng tự mặc quần áo nhưng lại không thích hợp đối với một bệnh nhân có cảm giác rát bỏng bàn chân. Đối với một bệnh nhân có tiền sử loạn cảm và yếu mỏi ngược lên, việc thăm khám phải *định hướng* tìm trong nhiều vấn đề xem vị trí tổn thương là ở tủy sống hay dây thần kinh ngoại biên. Ghi chú về khả năng chịu đựng của cơ trở thành chủ yếu trong thăm khám một bệnh nhân bị nhược cơ nặng trái với các nghiệm pháp thông thường tìm cơ lực tối đa. Thăm khám thần kinh như thế nào là phụ thuộc vào câu hỏi ra sao, câu hỏi được đặt ra qua khai thác bệnh sử một cách đúng đắn.

Xác định "tổn thương ở đâu" là thực hiện việc giới hạn số lượng nguyên nhân có thể trong một chừng mực phạm vi xử lý được. Thêm vào đó, phương thức này giữ cho ta không mắc sai lầm thực sự nghiêm trọng. Từ các triệu chứng chóng mặt tái diễn, nhìn đôi và rung giật nhãn cầu không nên bật thành câu trả lời (nguyên nhân) là "bệnh xơ cứng rải rác" mà phải nói tới khu trú "thân não" hoặc "cầu não"; rồi không được bỏ sót dị dạng động tĩnh mạch ở thân não chỉ vì không xét tới chẩn đoán này. Sự phối hợp viêm thị thần kinh với liệt cứng và thất điều hai chi không nên ghi nhớ là "xơ cứng rải rác"; rồi đến giang mai hệ thần kinh trung ương và thiếu hụt vitamin B12 (cả hai bệnh này đều có thể chữa được) cũng không được bỏ qua.

Chỉ sau khi thầy thuốc xác định "tổn thương ở đâu" mới đặt ta câu hỏi "tổn thương thế nào".

Bệnh sử thần kinh Trong khi đánh giá về mặt thần kinh ở một bệnh nhân cần dẫn chứng tư liệu và diễn giải về một loạt các hiện tượng lâm sàng bất thường khó hiểu. Việc phân tích trở nên khó khăn vì các triệu chứng và dấu hiệu tương tự có thể gặp ở một bệnh nhân mắc bệnh bất kỳ. Có một số nguyên tắc chung liên quan tới việc lập một bệnh sử thần kinh đầy đủ rất quan trọng đối với người thầy thuốc dù là đa khoa hay chuyên khoa. Sự chú ý cẩn thận tới sự mô tả các triệu chứng theo như bệnh nhân cảm thấy và được gia đình hoặc bạn bè của bệnh nhân chứng minh, trong nhiều trường hợp, cho phép khu trú chính xác và xác định nguyên nhân khả nghi về các điều bệnh nhân than vãn kể cả trước khi thăm khám bệnh nhân. Có hai nguyên tắc cần tuân theo. Một là, đối với mỗi bệnh phải truy tìm đến cùng (trước khi khám) để xác định xem tổn thương, có thể ở đâu hoặc giả, quan trọng hơn, *đặt một loạt câu hỏi cần được giải đáp qua thăm khám.* Một bệnh nhân kêu yếu tay phải. Có những đặc điểm gì kèm theo? Các yếu tố đó vào lúc chải đầu hay lúc xoáy mở nắp hộp? Hai là, trong thần kinh học, nhiều bệnh nhân có *tổn thương giải phẫu giới hạn*, các triệu chứng kết hợp *âm tính* có thể là chủ yếu. Một bệnh nhân liệt nhẹ nửa người phải không kèm theo rối loạn ngôn ngữ có thể có một tổn thương (và có thể cả nguyên nhân) khác với một bệnh nhân liệt nhẹ nửa người phải và thất ngôn. Nhiều yếu tố quan trọng hỗ trợ nhiều cho việc xác định bản chất của bệnh thần kinh bao gồm:

1. Diễn biến bệnh theo thời gian Đặc biệt quan trọng là việc xác định tốc độ và tiến triển của các triệu chứng ở bệnh nhân.

Khởi đầu kịch phát của một bệnh thần kinh diễn ra trong vòng vài giây hoặc vài phút thường báo hiệu một tổn thương mạch máu não hoặc một cơn động kinh. Chú ý tới tiến trình thời gian của các triệu chứng có thể giúp xác định một cơn động kinh cục bộ, một cơn thiếu máu cục bộ não thoảng qua hoặc khởi phát chứng đau nửa đầu. Ví dụ, khởi phát của triệu chứng cảm giác khu trú ở một chi rồi lan rộng tới các đoạn tiếp cận với chi đó sau lại lan tiếp tới một chi khác hoặc lên mặt gợi nghĩ tới một cơn động kinh khởi phát từ từ hơn, ảnh hưởng tới các vùng ít kín đáo ở các chi chỉ ra khả năng bị một cơn thiếu máu não thoảng qua. Khởi phát tương tự nhưng tiến triển chậm hơn đối với các triệu chứng khác như đau nửa đầu, lọm giọng, hoặc rối loạn thị giác gợi nghĩ tới chứng đau nửa đầu. Nói chung, tiến triển của đau nửa đầu chậm hơn động kinh, còn một cơn thiếu máu cục bộ não thoảng qua có khuynh hướng khu trú lan rộng hơn ở nửa người hoặc các chi. Các triệu chứng dương tính về cảm giác hoặc vận động gợi nghĩ tới động kinh; trái lại

sự thiếu sót nhất thời của một chức năng này (triệu chứng âm tính) gợi nghĩ tới cơn thiếu máu não thoảng qua. Khởi phát chập chờn với các triệu chứng xuất hiện, giữ nguyên, thoái triển rồi lại tiến triển kéo dài vài giờ hoặc vài ngày cùng gợi nghĩ tới bệnh thiếu máu cục bộ não đang đe dọa. Trong một số trường hợp, một quá trình hủy myelin có thể sinh ra các triệu chứng mới trong vài giờ. Các triệu chứng tiến triển phối hợp với biểu hiện toàn trạng là sốt, cứng gáy và biến đổi ý thức hoặc mất nhận thức gợi nghĩ tới khả năng có một quá trình nhiễm khuẩn. Tiến triển của bệnh kéo dài hàng năm với các đợt bệnh ngớt và đợt bệnh nặng góp thêm tài liệu về bản chất của quá trình bệnh. Các triệu chứng thần kinh tái diễn ảnh hưởng bất kỳ khu vực nào của trục thần kinh rồi sau lại hồi phục một phần hoặc hoàn toàn gợi nghĩ tới khả năng bệnh xơ cứng rải rác. Các bệnh tiến triển chậm liên tục không đỡ có thể là đặc tính của quá trình thoái hóa thần kinh xâm phạm tới hệ thần kinh.

2. Mô tả chủ quan về bệnh Đối với người thầy thuốc cần thận trọng nhớ rằng từ ngữ của bệnh nhân rất hạn chế và bệnh nhân không có kinh nghiệm diễn giải các triệu chứng. Sự mô tả theo cách nội quan cao độ và phụ thuộc vào trình độ trí tuệ của bệnh nhân cũng như hiểu biết chung về thuật ngữ y học. Tùy từng bệnh nhân mà cùng một từ thường nói lên nhiều điều khác nhau. Ví dụ, hoa mắt có thể là điều bệnh nhân mô tả liên quan tới ngất, tới cảm giác choáng, hoặc chóng mặt thực sự. Tê bì có thể có ý nghĩa mất cảm giác, một cảm giác có kiến bò hoặc tê liệt. Mắt mờ có thể dùng để mô tả mất thị trường một bên, như trong bệnh mù thoáng qua, hoặc là nhìn đôi. Cần phải xác định mức độ hiểu biết của bệnh nhân đối với bệnh để đánh giá được chính xác ý nghĩa đúng đắn của triệu chứng.

3. Phần xác định bệnh sử qua người thân cận Có thêm thông tin của gia đình, bạn bè hay người chứng kiến để xác nhận hoặc mở rộng hơn điều mô tả của bệnh nhân thường là hữu ích. Mất trí nhớ, nhân cách biến đổi, nghiện thuốc, uống rượu quá nhiều và các yếu tố khác có thể làm suy giảm trầm trọng khả năng bệnh nhân mô tả chính xác các cảm nhận chủ quan của họ hoặc ngăn trở họ hoàn toàn cởi mở và thẳng thắn đối với các yếu tố liên quan đến bệnh tật. Cần tìm hiểu chi tiết về phía bệnh nhân và gia đình để xác định hoàn cảnh thực sự của các lời kể mất ý thức vì có thể do ngất hoặc do động kinh. Nhận biết được các biểu hiện chủ yếu của trầm cảm và lo âu đã che phủ hoặc tô đậm phong cách của bệnh nhân thường là điều quan trọng. Không tìm thấy các yếu tố ẩn này khi nó xen kẽ vào cách thể hiện của bệnh nhân có thể dẫn tới việc diễn giải không đúng cho rằng nhiều điều than vãn hiện thời là do bệnh lý cấu trúc của não.

4. Bệnh sử gia đình Nhiều bệnh thầnkinh, đặc biệt ở các trẻ em hoặc người trẻ tuổi, là những bệnh gia đình hoặc di truyền. Cần phải xác định tần suất các bệnh hệ thống xảy ra trong gia đình như tăng huyết áp, bệnh tim hoặc đột quỵ đều có thể xâm phạm hệ thần kinh. Điều chủ yếu là tìm hiểu về khả năng cùng huyết thống ở cha mẹ của bệnh nhân hoặc sự tồn tại của các triệu chứng tương tự ở những người khác trong gia đình. Những vấn đề đó cung cấp manh mối để hướng về một bệnh thần kinh di truyền. Rất cần phải phân định một bệnh sử gia đình *âm tính* với một bệnh sử gia đình *không đầy đủ*. Chỉ đơn thuần hỏi "trong gia đình có ai mắc bệnh gì tương tự không?" thì không đủ. Đối với một câu hỏi như thế thì một câu trả lời phủ định có thể có ý nghĩa là thực tế trong gia đình bệnh nhân không có bệnh đó nhưng cũng có thể có ý nghĩa là bệnh nhân không biết gì về họ hàng của mình hoặc về bệnh sử của họ. Nên khéo léo làm sáng tỏ dữ kiện về họ hàng của bệnh nhân như sau: Cha mẹ bệnh nhân còn sống hay không. Nếu còn, họ có khỏe không? Nếu không còn thì họ mắc bệnh gì và vì sao đã mất? Phải luôn luôn nhớ rằng quan hệ mẹ con là một điều thực tế còn quan hệ cha con chỉ là một điều thừa nhận.

Việc làm sáng tỏ dữ kiện về bệnh sử gia đình liên quan tới mọi bệnh chứ không chỉ riêng về bệnh thần kinh và tâm thần cũng rất quan trọng. Có nhiều bệnh thần kinh gia đình kết hợp với các dấu hiệu và triệu chứng của các hệ khác (ví dụ bệnh da-thần kinh, bệnh gan - não, hội chứng mắt - thần kinh, v.v.).

5. Các bệnh nội khoa Nhiều bệnh thần kinh xảy ra trong bối cảnh của các bệnh hệ thống. Tiền sử dị ứng và hen có thể gợi nghĩ tới khả năng khởi phát của bệnh viêm đa khớp kèm với viêm một dây thần kinh rải rác. Các bệnh nội khoa đã mắc trước kia hoặc các bệnh nội khoa thường gặp như đái tháo đường, tăng huyết áp và các rối loạn lipit máu có thể liên quan tới các triệu chứng đang tiến triển ảnh hưởng tới hệ thần kinh. Sự có mặt của các bệnh

trong hệ thống kết hợp tăng bệnh dây thần kinh ngoại biên cũng phải được thăm dò như vậy. Có thể thấy phần lớn bệnh nhân hôn mê vào viện là có một quá trình rối loạn chuyển hóa, nhiễm độc hoặc nhiễm khuẩn.

6. Nhận thức của bệnh nhân về bệnh Diều thông thường có lợi là hỏi bệnh nhân cảm thấy có gì không ổn. Bệnh nhân có lo sợ gì đặc biệt về một bệnh giống như bệnh Alzheimer, u não hoặc xơ cứng rải rác không? Số bệnh nhân phàn nàn về suy giảm trí nhớ có liên quan đến các triệu chứng sớm của bệnh Alzheimer ngày càng tăng. Các bệnh nhân bị đau đầu có thể lo sợ bị u não hoặc sắp xảy ra đột quỵ là một khả năng. Các bệnh nhân có các triệu chứng cảm giác liên quan đến khả năng bị bệnh xơ cứng rải rác. Hoặc bệnh nhân đến khám vì thấy có một người nhà hoặc người bạn đã được chẩn đoán mắc một bệnh thần kinh nặng. Tuy nhiên, bệnh nhân thường hay băn khoăn chỉ vì thấy khó chịu và sức lực giảm do nhức đầu mạn tính hoặc do đau thắt lưng kéo dài mặc dầu đã được chẩn đoán và điều trị nhiều lần.

7. Sử dụng và lạm dụng thuốc và nhiễm độc tố Cần phải tìm hiểu về tiền sử dùng thuốc cả theo đơn lẫn dùng ẩu. Bệnh nhân khai nhìn thấy màu vàng có thể do dùng digitalin. Cho vitamin quá liều có thể dẫn tới bệnh dây thần kinh ngoại biên như đã được chứng minh gần đây đối với pyridoxin. Các kháng sinh nhóm aminoglycozid có thể làm cho triệu chứng yếu mỏi nặng lên đối với bệnh nhân bị rối loạn dẫn truyền thần kinh - cơ như bệnh nhược cơ nặng. Chóng mặt có thể phát sau nhiễm độc tai do các chất nhóm aminoglycozid. Khi muốn làm sáng tỏ tiền sử dùng thuốc thường cần phải hết sức rành mạch và dùng thuật ngữ không chuyên môn. Ví dụ, phần lớn bệnh nhân không biết rằng loại thuốc ngủ bán không cần đơn, rượu mạnh pha đá và các thuốc tránh thai thực sự là thuốc. Rượu là loại thường gây độc thần kinh nhất lại thường không được bệnh nhân thừa nhận là thuốc. Tiền sử nhiễm độc tố thần kinh của môi trường hoặc trong công nghiệp có thể cung cấp manh mối chủ yếu; cần phải thẩm tra gia đình và cơ quan của bệnh nhân.

8. Tiền sử bệnh ác tính Vì các khối u ác tính có thể có biểu hiện di căn vào hệ thần kinh hoặc thỉnh thoảng có bất kỳ một hội chứng cận ung thư nào cho nên cần phải xác định xem có tiền sử bệnh ác tính không, xem có được điều trị bằng hóa chất, quang tuyến không. Các bệnh nhân vốn đã có bệnh ác tính có thể thấy biểu hiện biến chứng thần kinh bất ngờ và bất thường.

9. Xác lập một ấn tượng về bệnh nhân. Hãy tranh thủ cơ hội trong lúc hỏi bệnh để xác lập một ấn tượng về bệnh nhân. Có gì rõ rệt về lo âu, trầm cảm, bệnh giả không? Có dấu hiệu gì về rối loạn ngôn ngữ, trí nhớ, tác phong bất thường hoặc muốn trục lợi không? Việc đánh giá thần kinh được bắt đầu ngay sau khi bệnh nhân vào phòng bệnh và giới thiệu ban đầu ra sao.

KHÁM THẦN KINH Sau khi đã nắm được bệnh sử đầy đủ về mặt nội khoa và thần kinh, thầy thuốc phải có những bằng chứng đáng tin cậy về các phần của hệ thần kinh cần phải kiểm tra. Qua suy luận các dấu hiệu đặc hiệu từ đó sẽ xác định xem hệ thần kinh có bị tổn thương không, và nếu có, thì ở mức độ nào và ở phần nào. Khu trú giải phẫu của tổn thương có ý nghĩa đặc biệt trong thần kinh học vì người ta biết có một số bệnh liên quan tới một số khu vực của hệ thần kinh và không dính dáng đến các khu vực khác. Biết được tập hợp của các triệu chứng và dấu hiệu (một hội chứng) sẽ chỉ ra khả năng tồn tại của một số bệnh và loại trừ một số bệnh khác. *Chẩn đoán giải phẫu trong thần kinh học thường là bước đi đầu tiên quan trọng nhất trong công tác chẩn đoán.*

Khám thần kinh một cách hệ thống phải bao gồm xem xét mọi chức năng từ đại não đến dây thần kinh ngoại biên và cơ, nghĩa là từ kiểm tra trạng thái tâm trí đến các phản xạ đơn giản nhất. Khi khám chi tiết như vậy đòi hỏi phải thực hiện một loạt nghiệm pháp trên cơ thể nhằm phát hiện khả năng thực hiện chức năng của từng phần trong hệ thần kinh. Người khám phải đạt được kỹ xảo thăm khám chỉ bằng cách sử dụng nhiều lần các kỹ thuật và dụng cụ giống nhau trên một số lớn người khỏe mạnh và không khỏe mạnh. Có thể tránh được sai lầm và thiếu sót nghiêm trọng nếu phương thức thăm khám có trình tự và hệ thống, bắt đầu từ các chức năng tâm trí (não) tiếp tới các dây thần kinh sọ rồi đến các chức năng vận động phản xạ và cảm giác của chi trên, thân mình, chi dưới và kết thúc bằng sự phân tích tư thế và dáng đi.

Trạng thái tâm trí đã được đánh giá từ khâu hỏi bệnh. Nhưng phần nào các rối loạn nặng về trí nhớ gần hoặc định hướng không gian có thể bị bỏ sót trừ khi được kiểm tra chuyên biệt. Phải kiểm tra

xem có thiếu sót về trí nhớ, tư duy rời rạc, những ý tưởng đang chi phối, đặc điểm khí sắc và vẻ bên ngoài, nhầm lẫn do thất ngôn, vấn đề vận ngôn, mất sáng suốt và phán đoán. Nếu thấy có bất thường sẽ tiến hành phân tích kỹ theo quy định đối với các chức năng này theo gợi ý trong các chương 11, 22 và 24. Sau đó chức năng của từng dây thần kinh sọ não sẽ được kiểm tra lần lượt, bắt đầu từ khứu giác (xem các chương 13, 14, 19 và 352). Khám hệ vận động bao gồm đánh giá cơ lực của từng nhóm cơ chính, phát hiện teo cơ và giật sợi cơ, xác định trương lực cơ trong các nghiệm pháp bị động, tìm dấu hiệu co cứng, căng cứng hoặc giảm trương lực (như nêu trong chương 15). Tốc độ và điều phối các chi cũng được đánh giá. Tiếp đó, đánh giá các tư thế thường thấy, thế đứng và dáng đi (chương 16). Khám phản xạ gân xương để phát hiện đáp ứng hoặc giảm (hoặc mất) hoặc mất cân đối giữa bên phải với bên trái hoặc giữa các chi trên với các chi dưới. Phản xạ da bụng và da bàn chân được đánh giá tiếp theo. Cảm giác sờ, đau, rung và tư thế khớp được kiểm tra lúc khám cuối cùng (xem chương 18).

Chỉ tiến hành khám thần kinh chi tiết như vậy nếu có triệu chứng rối loạn hoạt động của hệ thần kinh. Nếu không thấy có triệu chứng nào chỉ cần khám tóm lược bao gồm đánh giá đồng tử, vận động nhãn cầu, đáy mắt, vận động mắt, ngôn ngữ, cơ lực các chi, phản xạ gân xương và da bàn chân, dáng đi. Như vậy tất cả có thể hoàn thành trong vòng 3 đến 5 phút. Các kết qủa, dù chỉ khám nhanh đều phải được ghi chép trong bệnh án của các bệnh nhân để tham khảo sau này. Có hai điểm bổ sung cho thăm khám là những nhận xét có giá trị. Một là, trong ghi chép bệnh án của thầy thuốc cần mô tả các điều quan sát thấy hơn là áp dụng một thuật ngữ y học đơn điệu (ví dụ, nói "bệnh nhân kêu bị trà xát ở vùng ức" hơn là "bị lỳ ra"). Hai là, nếu hiện tượng bệnh lý nổi rõ khi bệnh nhân làm động tác nào đó, hãy bảo bệnh nhân làm lại động tác đó ngay tại chỗ. Nếu bệnh nhân thấy choáng váng khi giơ tay phải lên và quay đầu về bên trái, hãy bảo bệnh nhân làm lại như vậy. Nếu bệnh nhân thấy đau sau khi đi hai đoạn, hãy bảo bệnh nhân chứng minh điều đó và khám lại bệnh nhân.

Kinh nghiệm cho thấy khám thần kinh có thể thấy bình thường ngay cả ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh trầm trọng như trong bệnh gây co giật hoặc ngất. Hoặc giả bệnh nhân có thể tỏi trong lúc hôn mê và tiền sử không có gì đặc biệt thì thăm khám sẽ thực hiện theo mô tả ở chương 21. Một bệnh sử không phù hợp trong một chừng mực nào đó có thể thay thế bằng một loạt thăm khám qua đó quá trình của bệnh sẽ được diễn tả lại.

XÁC NHẬN VẤN ĐỀ VÀ XÁC ĐỊNH CHẨN ĐOÁN CĂN NGUYÊN

Các tài liệu lâm sàng thu thập qua bệnh sử và thăm khám được tập hợp lại trong số các hội chứng đã biết và được diễn giải thông dịch sang thuật ngữ giải phẫu thần kinh và sinh lý thần kinh. Từ hội chứng, người thầy thuốc phải có khả năng xác định khu trú giải phẫu nào có thể giải thích đúng đắn nhất cho các biểu hiện lâm sàng. Khu trú giải phẫu, cách khởi phát và tiến triển của bệnh, các tài liệu y học khác và các kết quả xét nghiệm lúc đó sẽ được tập hợp. Sau cùng sẽ đạt được chẩn đoán căn nguyên và đề xuất cách điều trị thích hợp đối với căn bệnh.

Việc lựa chọn thích đáng các xét nghiệm cận lâm sàng giúp cho đi tới một chẩn đoán giải phẫu, nhưng đặc biệt hơn là một chẩn đoán nguyên nhân cũng đặt ra một số vấn đề khác cho thầy thuốc lâm sàng. Các xét nghiệm chính được mô tả trong các chương 341 và 354 và nói rõ khi nào cần tiến hành. Các kỹ thuật chụp điện quang, chụp cắt lớp dùng máy tính (gọi tắt là CT) và cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) đã có tác động lớn đến chẩn đoán thần kinh. Tuy nhiên không thể quá nhấn mạnh phương pháp giải phẫu của chẩn đoán vật lý phải tiến hành cùng với các nghiên cứu hiện ảnh để chẩn đoán vị trí tổn thương. Giữa kết quả thăm khám và các hình ảnh của não thường có sự khác biệt lớn chỉ được giải đáp sau khi đánh giá cẩn thận liên tục cùng với các nghiên cứu điện quang khác. Từ xưa đến nay điều quan trọng trong thần kinh học là phải hết sức chú trọng tới phương pháp lâm sàng.

Trong một vài bệnh thần kinh và trong phần lớn các bệnh tâm thần không có xét nghiệm đặc hiệu nào có giá trị vì vậy người ta phải căn cứ trước hết vào bệnh sử và thăm khám thực thể. Người thầy thuốc phải gạt bỏ xu hướng gán cho các triệu chứng khó giải thích là hysteria hoặc bệnh tưởng.

Việc áp dụng phương pháp thần kinh mô tả trên đề ra cách tiếp cận bảo đảm và hợp lý đối với phần lớn các bệnh và trạng thái thần kinh. Một số vấn đề gặp thường ngày ở một bệnh viện đa khoa không dễ giải quyết. Đôi khi người ta có thể đạt tới chẩn

đoán giải phẫu nhưng không thể nào xác định được chẩn đoán căn nguyên và phải kiên trì chờ đợi diễn biến thêm. Vì tính chất không hồi phục được của các tổn thương hủy hoại tế bào thần kinh nên mục tiêu chủ yếu của phương pháp thần kinh là chẩn đoán và điều trị ở giai đoạn sớm nhất của bệnh hoặc tốt hơn nữa là đề phòng bệnh. Đối với người nghiên cứu lâm sàng, chẩn đoán bệnh không chữa được cũng rất quan trọng vì nhận định ra một thực thể bệnh là bước đầu của việc nghiên cứu khoa học bệnh đó.

11. CÁCH TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH NHÂN VỚI NHỮNG CƠN XÚC CẢM VÀ TÂM THẦN

Thầy thuốc khám nhiều bệnh nhân có những than phiền chủ quan như mệt mỏi, căng thẳng, bực dọc, thờ ơ, lo lắng, trầm muộn, choáng váng, khó mà quy vào một rối loạn lâm sàng cụ thể nào đó. Có bệnh nhân than phiền thường xuyên "bực mình", bệnh nhân khác than phiền những ý nghĩ của mình được phát trên đài truyền hình địa phương; loại bệnh nhân thứ ba than phiền không thiết sống từ khi đẻ đứa con út. Những người bệnh khác nữa đem lại than phiền về các triệu chứng có tính chất thể xác như chóng mặt, thở dốc, lảo đảo, hoặc đau (đau đầu, đau lưng, chuột rút) song mức độ than phiền vượt quá giới hạn của khám thực thể. Ở những bệnh nhân này cái làm cho thầy thuốc lưu ý là lo lắng, khóc lóc, vẻ thất vọng hoặc áo uốt đẫm ở nách mặc dù trong phòng mát mẻ. Hoặc dùng một khăn mùi xoa để mở cửa phòng, không nhìn ngó gì hết, hạ mình với các nhân viên thư ký, hoặc nằng nặc đòi thuốc giảm đau có thể là manh mối của một rối loạn lâm sàng. Đúng ra, những hành vi này không phải là "than phiền", và khi được hỏi bệnh nhân khó chịu phủ nhận hoặc có sẵn câu xin lỗi: "Người thư ký bắt tôi đứng đó 5 phút'; ' Con trai nhỏ của tôi ném các viên Demerol của tôi vào nhà vệ sinh". Tuy nhiên, điều quan trọng đối với thầy thuốc khám là phải biết những hành vi như thế bởi vì đôi khi chúng thích hợp cho chẩn đoán.

Khi những than phiền thể xác không rõ không thể giải thích bằng khám thực thể hoặc không kèm theo những dấu hiệu rối loạn cảm xúc, thì thầy thuốc có thể hỏi han về stress: "Đôi khi những chịu đựng và bực dọc trong đời sống thường ngày của ta có thể làm phát sinh những triệu chứng rất giống như những triệu chứng của ông (bà). Gần đây ông (bà) có phải chịu một sức ép như thế hay không?" là một câu hỏi có thể dẫn đến giải thích một cách sáng suốt một cái chết mới đây trong gia đình, mất tiền bạc; hoặc căng thẳng trong công việc có thể bắt đầu hoặc làm xấu thêm không lâu trước khi xuất hiện triệu chứng ở bệnh nhân. Nhiều khi bàn bạc về những căng thẳng đó trong đời sống và những triệu chứng sinh ra về mặt cảm xúc có thể làm cho bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn. Những tương tác như thế được coi là dĩ nhiên trong chương này bởi vì quan sát cẩn thận và lắng nghe là những phần cơ bản của thăm khám y học.

Khi nào thì những rối loạn tâm thần và cảm xúc là "bất thường?" Trong đời sống thường ngày không một ai tránh khỏi căng thẳng thuộc loại bất kỳ. Lo lắng hoặc chán nản có thể là một đáp ứng bình thường đối với đe dọa hoặc thất vọng. Ít người suốt đời không bị một đặc ứng trong xử sự. Tâm thần học cũng như các phần khác của y học không tập trung chú ý vào cái bình thường. Bệnh là đối tượng chính thức tìm kiếm chẩn đoán của thầy thuốc. Trong mọi tiếp xúc lâm sàng với bệnh nhân có than phiền hoặc tỏ ra bất thường trong ý nghĩ, cảm nhận hoặc hành vi thì câu hỏi đầu tiên của thầy thuốc không phải là "người bệnh có khỏe mạnh về tinh thần" hay không (không thể xác định) mà là những triệu chứng đó có phải là biểu hiện của một rối loạn tâm thần hay không?

Khi triệu chứng không rõ và không giải thích được bằng khám thực thể và khi bệnh nhân phủ nhận mọi nguyên nhân tâm lý ("Tôi không bị trầm nhược"; "Tôi sẽ khoẻ hơn chỉ cần khỏi cái đau đầu này") thì tìm chẩn đoán để giải thích có thể khó. Nhiều trong số những than phiền này có thể do những rối loạn tâm thần thông thường và có thể chữa được như lo lắng và rối loạn cảm xúc làm ảnh hưởng tương ứng với 8,3% và 6% người trưởng thành ở Mỹ (Robins và CTV 1984). Thầy thuốc với khái niệm sai rằng các chẩn đoán tâm thần chỉ là chủ quan, thiếu tiêu chuẩn xác định hoặc là những chẩn đoán loại trừ, có thể không bao hàm được những rối loạn thông thường này vào chẩn đoán những than phiền của bệnh nhân. Một khó khăn hay gặp khác xuất hiện khi bệnh nhân có một rối loạn rõ rệt như bệnh

Parkinson, điều trị thích hợp sẽ cải thiện đáng kể các triệu chứng cốt lõi như cứng nhắc, chậm vận động, tuy nhiên bệnh nhân vẫn tiếp tục than phiền bị kiệt sức, mất ngủ và không có khả năng tập trung. Trong trường hợp này, bệnh nhân vừa bị bệnh Parkinson vừa bị trầm cảm nặng nên cần phải điều trị cả hai bệnh. Mặt khác, cũng bệnh nhân đó được đưa đến thầy thuốc với than phiền trước hết là kiệt sức và "không thể đi". Điều đó có thể chẩn đoán nhầm là một than phiền cảm xúc và bỏ qua chẩn đoán bệnh Parkinson.

Chương này trình bày rõ cách tiếp cận chẩn đoán những than phiền và bất thường về tâm thần, cảm xúc và hành vi. Việc phân loại các triệu chứng như được xác định trong sách "Hướng dẫn chẩn đoán và thống kê các rối loạn tinh thần", được tổ chức để tìm hiểu chắc chắn xem các than phiền của bệnh nhân và phát hiện có phù hợp với những tiêu chuẩn chẩn đoán các rối loạn tâm thần hay không?

LỊCH SỬ CỦA THAN PHIỀN

Chương 10 đã bàn cách tiếp cận bệnh nhân bị bệnh thần kinh. Khám bệnh nhân có các triệu chứng hoặc các dấu hiệu tâm bệnh cũng phải cẩn thận và có hệ thống như thế. Những thông tin về lịch sử bệnh cung cấp cơ sở hình thành chẩn đoán. Phải bao gồm 5 yếu tố.

Bắt đầu Các vấn đề bắt đầu đột ngột hay dần dần? Các cảm giác trầm muộn có xảy ra sau một mất mát, sinh đẻ, bắt đầu dùng thuốc, bắt đầu một bệnh hệ thống (đột quỵ, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, hoặc một bệnh ác tính), ngừng dùng thuốc hoặc cai thứ thuốc bị cấm (benzodiazepin hoặc cocain?).

Diễn biến theo tuyến dọc Dây có phải là sự kiện đầu tiên? Chẳng hạn thao cuồng nhẹ bắt đầu ở một người 70 tuổi không có tiền sử trầm cảm hoặc thao cuồng sẽ gợi ý nhiều về một rối loạn thực thể. Triệu chứng có tái diễn kèm theo giảm chức năng bình thường hay triệu chứng đó vẫn giữ nguyên. Những đợt bệnh paranoia tái diễn kèm theo giảm chức năng hoặc hoàn toàn bình thường khiến nghĩ đến bệnh trầm cảm nhiều hơn là bệnh tâm thần phân liệt. Bệnh nhân đã đi khám thầy thuốc về triệu chứng đó chưa? Đã thử chữa gì chưa và kết quả ra sao?

Lịch sử gia đình Những dấu hiệu này hoặc những rối loạn tâm thần khác có xuất hiện trong gia đình bệnh nhân không? Bao giờ cũng phải hỏi kỹ trực tiếp những câu hỏi về trầm cảm, thao cuồng, các cơn hoảng hốt, ám ảnh sợ, nghiện rượu, loạn tâm thần và động kinh. Trầm cảm nặng là một rối loạn có tính chất gia đình. Những thuốc đã dùng có kết quả để chữa bước đầu có ích đặc hiệu đối với bệnh nhân được khám khi có thể xác minh chẩn đoán là tương tự.

Hoạt động chức năng trước khi mắc bệnh. Tính chất của chức năng có thể giúp phân biệt một số rối loạn. Chẳng hạn bệnh nhân tâm thần phân liệt mạn tính thường có lịch sử có quan hệ giao tiếp kém hay có thời kỳ khó khăn trước khi mắc bệnh nhiều hơn so với bệnh nhân thao cuồng trầm cảm, loại bệnh nhân như thế này có thể kể lại đã thành công trong những hoạt động học thuật, ngoại khóa, thể thao và nghệ thuật và quan hệ với mọi người trước khi sang giai đoạn rối loạn tâm thần. Bệnh nhân có rối loạn nhân cách chống đối xã hội bao giờ cũng có lịch sử hàng loạt hành vi phá vỡ kịch tính hơn (chẳng hạn trốn học, trộm cắp, phá phách, nói dối) trước tuổi 15. Cũng như với các bệnh khác, bệnh nhân không sẵn lòng cung cấp những yếu tố này trong quá khứ và lịch sử gia đình, và phải tìm trong gia đình và những cán bộ chuyên nghiệp khác đã chữa cho bệnh nhân trước đây. Những bệnh nhân có rối loạn tâm thần có thể không có khả năng (vì loạn tâm thần, suy giảm trí nhớ hoặc hoàn toàn không hiểu) hoặc không muốn (vì ngượng, muốn nói dối, hoặc sợ không được đối xử nghiêm túc) kể lại lịch sử quá khứ của mình.

Bệnh tưởng rối loạn chuyển đổi, rối loạn do lạm dụng thuốc, rối loạn thể xác hóa và những rối loạn giả tạo là những bệnh trong đó ghi chép quá khứ của bệnh nhân thường là đầu mối bệnh sử quan trọng để chẩn đoán.

Những triệu chứng và dấu hiệu hiện tại. Khi thầy thuốc khám bệnh, bệnh nhân bày tỏ bệnh của mình theo một cách nhìn cắt ngang như thế nào. Khám có thể phát hiện người có bệnh cảnh trầm cảm nặng song tiền sử có bệnh cảnh thao cuồng nhẹ hoặc lịch sử gia đình có bệnh hai cực có thể gợi lên lithium là thứ thuốc ưa dùng. Ma túy và những chất khác có thể gây ra những triệu chứng nặng và trầm cảm; ma túy và dùng thuốc là một yếu tố chủ yếu trong mọi lịch sử bệnh.

KHÁM TÂM THẦN

Vì dấu hiệu tâm thần và cảm xúc có thể là dấu hiệu đầu tiên và duy nhất của bệnh, nên thầy thuốc phải thận trọng khi "nhảy vào kết luận". Khám tâm thần có hệ thống là điều bảo đảm tốt nhất để chẩn đoán chính xác. Việc đánh giá bệnh nhân có những rối loạn tâm thần được mô tả chi tiết ở chương từ 360 đến 367.

Khám toàn thân bệnh nhân bao gồm những yếu tố được liệt kê ở bảng 11-1. Tuy chưa phải là một danh sách toàn diện song nó chứng tỏ rằng khám bệnh tâm thần không thể giới hạn vào những suy luận dựa trên "linh cảm" hoặc "trực giác" mà phải khám có hệ thống và kỹ lưỡng vượt xa hơn những cái bệnh nhân nói ra.

Các rối loạn tâm thần bao gồm năm lĩnh vực: nhận thức, cảm xúc, hành vi, tri giác và trí nhớ. Giống hệt thầy thuốc nội khoa khám các hệ thống cơ quan từng đoạn một - tim, phổi, gan, thận v.v... Thầy thuốc tâm thần khám tư duy, cảm nghĩ và hành vi.

Nhận thức

Nhận thức bao gồm định hướng, mức độ nhận thức, tư duy, sự chú ý, ngôn ngữ, suy luận và thấu hiểu bệnh. Bất cứ khi nào thấy có suy giảm trong lĩnh vực này không do một bệnh khác, thì chẩn đoán thường nằm trong số các rối loạn thần kinh, bao gồm sa sút trí tuệ hoặc loạn tâm thần (xem chương 23 và 364). Đánh giá trí nhớ có tầm quan trọng đặc biệt. Một bệnh nhân có thể nói "tôi quên" đặc biệt cụ thể là không có khả năng nhớ tên và các chi tiết. Khám trí nhớ có thể chỉ ra rằng khả năng tập trung và chú ý bị rối loạn lần đầu tiên, khiến bệnh nhân chỉ có thể nhớ đúng khi có kích thích hoặc thậm chí được gợi ý. Thuật ngữ sai *giả sa sút trí tuệ của chứng trầm cảm* thường được gán cho bệnh đó. Mặc dù đôi khi khó xác định thể loại các suy giảm nhận thức ở bệnh nhân trầm cảm song chỉ riêng trầm cảm nặng sẽ gợi hướng về chẩn đoán trầm cảm. Cùng với điều trị trầm cảm và phục hồi chức năng (cũng như khả năng chú ý đến chủ đề) suy giảm "trí nhớ" sẽ mất đi. Mặt khác nếu bệnh nhân có thạn phiền như thế lại có tiền sử khó khăn âm thầm tăng dần khi giao dịch với tiền bạc đơn giản sau đó khó khăn trong định hướng và quan hệ giao tiếp đồng thời khám thấy có rối loạn nói trên, suy giảm trí nhớ, mất dùng động tác nhẹ, khó trừu tượng hóa, thì nhiều khả năng là sa sút trí tuệ. Tất nhiên, trầm cảm và sa sút trí tuệ có thể cùng tồn tại. Trong trường hợp đó, nếu điều trị trầm cảm thì hoạt động tâm thần của bệnh nhân có thể được cải thiện rõ - song cải thiện trí nhớ là do cải thiện tập trung, chú ý và động cơ chứ không phải do cải thiện bằng nhắc nhở liên tục nên nó bị suy giảm vĩnh viễn trong sa sút trí tuệ.

Cảm xúc. Cảm xúc có thể thu nhỏ thành bốn trạng thái cơ bản, mỗi trạng thái có những thay đổi về cường độ: trầm cảm (buồn, sầu khổ), phấn chấn (vui, thao cuồng), lo lắng (sợ, kinh hoảng) và giận dữ (cáu,tức điên). Một số người nhận thấy rõ ràng những cảm nghĩ của mình, một số khác thì hoàn toàn không biết được. Nét mặt, to tiếng, nhăn mặt, nghiến răng, nắm chặt tay, trừng mắt, toát mồ hôi, rớm lệ và những dấu hiệu khác không những chỉ rõ có cảm xúc mà còn thường chỉ rõ loại cảm xúc đó.

Bảng 11-1. Khám toàn diện bệnh nhân

Vẻ bề ngoài:
Quần áo (đồ trang sức, màu sắc)
Da dẻ (hình xăm, rậm lông)
Dáng điệu
Chải chuốt
Khổ người
Gầy (biếng ăn)
Béo phì
Cách nhìn
Lời nói
Số lượng
Chất lượng (to, rõ ràng, lưu loát)
Nội dung (lôgic, khả năng gọi tên)
Hoạt động vận động
Số lượng (nhiều hoặc ít hoạt động)
Chất lượng (máy giật, vụng về, múa vờn)
Ý thức
Lanh lợi
Không lanh lợi: u buồn, sững sờ
Tính khí
Nhận thức chung
Sự hợp tác

Khi bệnh nhân để chân lên ghế của thầy thuốc hoặc nhiều lần vẩy tàn thuốc lên thảm thì thường thường là họ thù ghét - dù là trả lời những câu hỏi về cảm nghĩ giận dữ có thể bao hàm phản đối sôi sục mà họ không biết, những hành vi đó có thể ảnh hưởng bất lợi đến thầy thuốc. Một bệnh nhân có thể khóc nhiều khi nói đến cái chết của chồng (vợ) hoặc bố (mẹ) nhưng vẫn không công nhận là trầm cảm. "Đó là trước đây", câu này chỉ rõ sự không nhất quán đánh giá chủ quan và hành vi khách quan biểu lộ ra. Rối loạn tâm thần cùng với rối loạn cảm xúc thường là những rối loạn tình cảm và lo lắng (chương 360 và 361).

Hành vi

Rối loạn hành vi có thể dưới dạng vận động giao tiếp với mọi người, chứng tự động, rập khuôn và xung lực cưỡng bức là những ví dụ hiển nhiên thường xuất hiện trước đó hoặc khi khám. Khám hành vi giao tiếp bao gồm tiền sử gia đình bệnh nhân, công việc, giải trí cũng như giao tiếp với thầy thuốc. Rối loạn tư duy và cảm xúc thường xen vào khuôn khổ đời sống của một cá nhân, chí ít cũng tạm thời. Với loạn tâm thần hoặc trầm cảm nặng bệnh nhân thường mất khả năng hoạt động hữu hiệu trong một trong số các lĩnh vực này. Khi thầy thuốc tìm thấy rối loạn tư duy hoặc cảm xúc thì phải tìm đầu mối trong lịch sử hành vi. Bệnh nhân có thể có vấn đề than phiền chủ yếu như xuất tinh sớm. Điều này được xếp vào phân loại rối loạn chức năng sinh dục và có thể xuất hiện không hề có rối loạn tâm thần nào khác cả. Cũng có khi bệnh nhân hoặc không thể hoặc không nói được cụ thể vấn đề hành vi. Rối loạn nhân cách chỉ có biểu hiện trong lĩnh vực hành vi. Chẳng hạn sau khi bị một bệnh thì người bị nhân cách lệ thuộc có thể tiếp tục than phiền về triệu chứng bệnh bởi vì bệnh đã mang lại quá nhiều chú ý. Bệnh nhân không trầm cảm và có thể xuất hiện lo lắng không hợp với chẩn đoán rối loạn tâm thần thể lo lắng. Khám có thấy triệu chứng chỉ xấu đi khi vợ (chồng) trở về nhà. Bệnh nhân bị bệnh tưởng có thể có hồ sơ y tế dày cộp với tài liệu đã khám ở hàng loạt thầy thuốc với nhiều triệu chứng khác nhau, song bao giờ cũng có triệu chứng sợ bị bệnh ác tính bên trong. Khám không thấy cấu trúc bệnh lý, song bệnh nhân lại tìm ra ý kiến khác để chứng minh rằng thật sự là có ung thư.

Tri giác

Rối loạn tri giác bao gồm những bất thường hư giác hoặc ảo giác, có thể dính dáng đến một trong các thể thức giác quan riêng biệt hoặc kết hợp. Nghe thấy lời nói kết tội khi chẳng có lời nào cả là dấu hiệu thông thường trong trầm cảm loạn tâm thần, còn trong nghe thấy những ý nghĩ của mình truyền đi cho mọi khách hàng khác trong siêu thị là nét đặc trưng hơn cho tâm thần phân liệt. Hư giác thị giác nhắc nhở thầy thuốc về một bệnh thực thể: động kinh thùy thái dương, cai rượu hoặc ngộ độc digitalin là những ví dụ về các tình trạng bệnh kết hợp với hiện tượng này.

Trí nhớ

Trí nhớ là quá trình não tích trữ thông tin để nhớ lại về sau. Phục vụ cho mục đích lâm sàng người ta chia thành trí nhớ hiện tại và trí nhớ quá khứ. Có sự tương tác quan trọng với sự chú ý tập trung, cần được xem xét khi thử nghiệm trí nhớ. Thử nghiệm trí nhớ hiện tại bằng hỏi bệnh nhân nhớ lại danh sách tiết mục hoặc một câu chuyện. Không có khả năng làm như thế thường là liên quan tới sa sút trí tuệ, nghiện rượu kinh niên và nghiện thuốc. Rối loạn trí nhớ quá khứ đôi khi cũng được quy vào là *mất trí nhớ*. Trí nhớ quá khứ bị rối loạn trong sa sút trí tuệ tuần tiến nhưng khi bệnh nhân có trí nhớ bình thường than phiền có lúc bị mất trí nhớ thì nguyên nhân còn có thể là thực thể, như trong quên toàn bộ nhất thời hoặc có thể là nguyên nhân chức năng, như trong cơn hysteria bỏ nhà. Bệnh nhân loại này điển hình có thể mất bản sắc, giả bộ bản sắc mới và không có khả năng nhớ lại quá khứ. Mất trí nhớ do căn nguyên tâm lý xảy ra khi bệnh nhân không có khả năng thật sự nhớ lại một sự kiện chấn thương, như bố (mẹ) gạ gẫm sinh dục lúc tuổi thơ. Bệnh nhân cũng có thể nói dối về không có khả năng nhớ lại một sự kiện quá khứ, gọi là *giả ốm*. Trí nhớ cũng có thể bị méo mó do mất một số quá trình bất thường. Đôi khi những chi tiết không đúng được thêm vào một sự kiện thật, vì "chuyện phóng đại' tăng lên với thời gian. Ở những bệnh nhân có bệnh não thực thể thường thấy *chứng bịa chuyện*, trong đó, bệnh nhân cố gắng lấp những chỗ thiếu hụt trí nhớ bằng kể một câu chuyện có vẻ đúng nhưng lại là bịa để đáp lại những câu hỏi cụ thể. *Cái đã trông thấy* làm méo mó tình huống mới hiện

tại đến mức hình như chủ đề là lặp lại tình huống hệt như sự kiện đã xảy ra trong quá khứ.

TRÌNH BÀY VẤN ĐỀ

Tiến hành theo cách giống như đối với bất cứ triệu chứng không phải tâm thần nào khác, thầy thuốc xem xét quá khứ, hiện tại, lịch sử gia đình, lịch sử bệnh, các thuốc dùng hiện hành và thăm khám hiện thời cùng với những xét nghiệm thích hợp, rồi chẩn đoán phân biệt. Chẩn đoán phân biệt các triệu chứng tâm thần có hai bước cơ bản: loại trừ bệnh thực thể và chẩn đoán phân biệt bệnh tâm thần. Khuyến khích mọi thầy thuốc nên tiếp cận những dữ liệu tâm thần học theo kiểu đó.

Loại trừ bệnh thực thể Ngay cả khi các triệu chứng gợi lên một nguyên nhân tâm thần thì thầy thuốc vẫn bắt đầu quá trình chẩn đoán phân biệt bằng cách nghĩ tới những bệnh có thể làm xuất hiện tập hợp triệu chứng và dấu hiệu tìm ra khi khám bệnh nhân. Triệu chứng càng lờ mờ và lẫn lộn thì càng phải nghiêm khắc nghĩ tới bệnh hệ thống bên trong là thủ phạm. Sẽ đủ thấy khi chỉ cần xem xét tư duy, cảm nghĩ và hành vi bị rối loạn kịch phát như thế nào trong những trường hợp hạ đường huyết nặng, bệnh não tăng áp, bệnh não Wernicke, thiếu oxy mô cấp tính, xuất huyết dưới màng nhện, viêm màng não, hoặc dùng thuốc quá liều lượng. Nhiều bệnh nhân đái tháo đường bị hạ đường huyết mới đầu nhầm với người say rượu vì ý thức lơ mơ, nói líu nhíu và có hành vi lạm dụng. Điều đáng sợ của thầy thuốc là thiếu thận trọng hoặc cả tin vào "trực giác" lâm sàng có thể làm gạt bỏ sớm các triệu chứng, không suy nghĩ thận trọng có hệ thống về chẩn đoán, coi trọng lịch sử quá cũ, các dấu hiệu sinh tử các các xét nghiệm để khẳng định hoặc bác bỏ những giả thuyết cấp thiết. Tập sách giáo khoa đầy đủ này nhằm trang bị cho thầy thuốc có hiểu biết toàn diện hơn về bệnh tật. Tuy vậy ở đây cái cần nhắc nhở là trong nhiều trường hợp các bệnh hệ thống có triệu chứng *tâm thần*. Bệnh giang mai đã được gọi là "kẻ giả mạo vĩ đại" bởi vì những biểu hiện của bệnh hay thay đổi. Khi một bệnh nhân bị giang mai thần kinh sẽ có biểu hiện loạn tâm thần thao cuồng, chỉ người thầy thuốc nào bao hàm chẩn đoán này vào chẩn đoán phân biệt một cách hệ thống mới không bao giờ bỏ sót bệnh.

Những đấu hiệu giống tâm thần có thể phân loại thành trầm cảm, lo lắng, loạn tâm thần, lú lẫn và sảng khoái hoặc cáu kỉnh. Tập hợp triệu chứng đó có thể do hai hoặc nhiều bệnh gây ra. Chính vì bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn tiêu chuẩn chẩn đoán trầm cảm nặng, nên không có bảo đảm rằng nguyên nhân là thứ thuốc được chỉ định hoặc một bệnh như phù niêm.

Các triệu chứng của chứng trầm cảm

Những than phiền mệt mỏi, yếu sức, mất ngủ, tập trung kém, có thể do nhiều chất bên ngoài và bệnh bên trong gây ra. Rượu, các thuốc hạ huyết áp như reserpin, alphamethyldopa và những chất phong bế tiết adrenalin beta và corticosteroid thường liên lụy gây ra trầm cảm. Cimetidin thường là nguyên nhân gây lú lẫn có thể gây ra một bệnh cảnh lâm sàng trầm cảm "thuần túy" một cách nổi bật. Dùng cocain, thuốc ngủ, nhóm barbiturat, amphetamin thường kết hợp với hội chứng trầm cảm. Thiểu năng tuyến giáp, tăng năng tuyến cận giáp, bệnh Cushing và bệnh Addison, những bệnh sa sút trí tuệ dưới vỏ như bệnh Huntington và bệnh Parkinson thường báo trước bằng trầm cảm. Thiếu máu, tăng và hạ đường huyết, tăng canxi huyết, hạ kali huyết, viêm não và bệnh ác tính âm thầm thường xuyên phát sinh triệu chứng yếu sức, mệt mỏi cho nên dễ quy nhầm cho trầm cảm. Một trạng thái vô cảm bị gia đình hoặc nhân viên chăm sóc hiểu nhầm là trầm cảm, có thể do bệnh ở thùy trán hoặc đột quỵ bán cầu não phải.

Triệu chứng của lo lắng

Chỉ có ít triệu chứng đòi hỏi nhiều hơn ở người chẩn đoán so với lo lắng. Bản thân trạng thái cảm xúc, theo biểu hiện "thuần túy" tâm thần, thường được xác định bởi các triệu chứng thể xác" "con bướm" hoặc cái bướu trong dạ dày, đổ mồ hôi, run, đánh trống ngực, đỏ ửng, nghẹt thở, tê cóng, căng cơ, tái nhợt, khô miệng, đái rắt. Chế độ ăn bình thường có cafein và monosodium glutamat (mì chính) có thể gây ra lo lắng cấp tính. Bỏ rượu, thuốc ngủ meprobamat và benzodiazepin có thể gây lo lắng đột ngột, có khi tiến triển tới một tình trạng cấp cứu y tế đe dọa tính mạng. Những bệnh gây ra triệu chứng thực thể lo lắng thường làm cho bệnh nhân sợ, có thể không biết bệnh nằm ở bên trong. Bất cứ sự kiện hoặc rối loạn nào gây ra tim đập nhanh như tăng năng tuyến giáp, tim đập nhanh kịch phát do tâm nhĩ, hở van hai lá, u tế bào ưa crôm, u tiết insulin, nhồi máu cơ tim hoặc hạ đường huyết có thể gây ra triệu chứng tim đập nhanh và kèm theo

lo lắng. Các bệnh phổi gây nghẹt thở thường xuyên làm cho bệnh nhân lo lắng: hen, bệnh phổi tắc, khí thũng phổi, nghẽn mạch phổi. Phù phổi và suy tim xung huyết cũng thế. Những bệnh này thường không nhầm với rối loạn cảm xúc trừ khi quá tinh tế như nghẽn mạch phổi diễn biến từng hồi, âm thầm.

Sợ là cảm xúc thông thường nhất do phức hợp co giật từng phần gây ra. U dạng carcinom, tân sản nội tiết thông thường nhất của đường tiêu hóa cần chú ý đặc biệt bởi những hồi lâm sàng đỏ ửng và tim đập nhanh có thể do cảm xúc mạnh gây ra. Trong trường hợp đó, một bệnh nhân có thể kể lại tức giận gây ra do cảm thấy "ở trên lửa". Bệnh nhân dùng thuốc ức chế thần kinh thỉnh thoảng bị *chứng không yên*, một tác dụng phụ đặc trưng bằng cực kỳ bồn chồn, không thể ngồi yên (từ đó có tên gọi) và một tình trạng khó phân biệt với náo động lo lắng. Không phân biệt tác dụng phụ này có thể khiến cho thầy thuốc làm tăng liều lượng thuốc ức chế thần kinh, chỉ làm tăng thêm chứng không yên này. Một nghịch lý là dù trầm cảm và lo lắng được phân loại là hai loại rối loạn tâm thần riêng biệt, nhưng lo lắng lại một trong những đặc điểm thông thường nhất và nghiêm trọng nhất của trầm cảm nặng. Trừ phi thầy thuốc đưa cả trầm cảm vào chẩn đoán phân biệt các triệu chứng của lo lắng thì chẩn đoán mới không bị bỏ qua.

Loạn tâm thần kèm cảm giác vẫn rõ ràng

Loạn tâm thần thường qui vào một tình trạng trong đó nhận thức bị rối loạn vì ảo giác, hư giác hoặc cả hai. Có lẽ bệnh tâm thần phân liệt là một rối loạn gây mất chức năng nghiêm trọng nên nó chiếm vị trí hàng đầu như một "dấu xác nhận" của các rối loạn tâm thần, song còn xa mới là nguyên nhân thông thường nhất. Những ảo giác kỳ quặc hơn rõ ràng là vô lý, như ảo giác bị kiểm soát, truyền đi tư tưởng, hoặc xen vào tư tưởng. Những cái này là thông thường nhưng tuyệt nhiên không phải lúc nào kết hợp với bệnh tâm thần phân liệt. Loạn tâm thần thao cuồng thường kèm theo ảo giác kỳ quặc. Ảo giác thể xác (nghĩa là thân thể mình chết dần và bốc lên mùi hôi thối), ảo giác vĩ đại (nghĩa là người ta khám phá ra bí mật của hòa bình thế giới), ảo giác paranoia và một loại hư giác nào đó (thính giác, thị giác, khứu giác, xúc giác), cần phải chẩn đoán phân biệt có hệ thống. Tất cả những triệu chứng này thường tìm thấy trong các trạng thái lú lẫn, song ngay cả khi bệnh nhân tỉnh táo và định hướng đầy đủ chúng vẫn có thể do các bệnh và ác tác nhân bên ngoài gây ra. Lạm dụng amphetamin và cocain có thể gây ra tình trạng paranoia.L-dopa dùng cho bệnh nhân Parkinson có thể gây ra các trạng thái paranoia, thao cuồng hoặc lú lẫn. Acid lysengic (LSD), mescalin, phencyclidin (PCP) và những tác nhân gây rối loạn tâm thần khác có thể gây ra ảo giác hoặc hư giác riêng biệt hoặc cả hai. PCP đặc biệt hay kết hợp với những tình trạng lú lẫn nặng đánh dấu bằng náo động và bạo lực. Những ảo giác thực thể đặc trưng được mô tả kèm theo những rối loạn thần kinh như phủ nhận mù sau tổn thương hai bên thùy chẩm (hội chứng Anton) hoặc phủ nhận liệt nhẹ nửa người sau tổn thương thùy đỉnh. Tổn thương sau này có thể kết hợp với ảo giác ở nửa người có nhiều chi bị bệnh. Một "ảo giác" thần kinh khác, *chứng loạn nhớ lặp lại* là một tình trạng trong đó bệnh nhân tin chắc rằng mình đồng thời đang ở hai địa điểm. Những bệnh nhân này về tâm thần có thể sáng suốt trên mọi khía cạnh. Ý nghĩ tham khảo, chẳng hạn, đột nhiên tin tưởng chắc chắn rằng người bình luận tin tức truyền hình tham khảo của mình, có thể là hậu quả của phức hợp co giật cục bộ. Loạn tâm thần khó phân biệt với loạn tâm thần chức năng, vì nó cũng có thể diễn ra với những phức hợp co giật cục bộ.

Ảo giác kèm paranoia và trầm cảm thường hay kết hợp với rối loạn trầm cảm. Những ảo giác khác như xảy ra ở người già ở dạng tin rằng mình bị nhiễm ký sinh trùng và ở người trẻ dạng tin rằng mũi của mình (nam) và vú của mình (nữ) to quá, được xếp vào loại loạn tâm thần bệnh tưởng đơn chứng. Rất khó giúp đỡ những người trẻ, song những người già với ảo giác mắc bệnh ký sinh trùng, có thể đáp ứng với pimozid, chất đối kháng của dopamin. Bệnh não tỏa lan do nguyên nhân cấu trúc (như bệnh Alzheimer) hoặc ngộ độc (hoặc chuyển hóa) có thể kết hợp với những biểu hiện loạn tâm thần và nó có thể là biểu hiện loạn tâm thần đầu tiên buộc người bệnh đến khám thầy thuốc.

Hư giác cũng thường kết hợp với các bệnh thực thể. Hư giác nhìn có thể coi là do nguyên nhân thực thể chừng nào chưa chứng minh được là không phải. Hư giác do rượu khác với mê sảng rượu cấp thường là *hư giác nghe* độc nhất kèm chủ đề paranoia (lời tố cáo). Bộ máy cảm giác toàn vẹn, thường không có run rẩy và xuất hiện khi uống rượu không ngừng (xem chương 365). Nó thường xuất hiện sau nhiều

năm uống rượu. Thôi dùng các chất gây nghiện, nhất là rượu có thể gây hư giác nhìn hình thể. Còn có thông báo về hư giác nhìn hình thể với digoxin và pentazocin, viêm não do virus, bệnh Creutzfeldt--Jakob và mất giác quan. Chứng trông hóa to và trông hóa nhỏ (ảo giác nhìn các vật thể to ra hoặc nhỏ lại) hư giác nhìn hình thể là những triệu chứng đã trông thấy hoặc chưa thấy bao giờ, các hồi mất trí nhớ là những triệu chứng thông thường của động kinh khu trú ở thùy thái dương hoặc các cấu trúc dưới vỏ.

Lú lẫn và mê sảng Các tình trạng lú lẫn được xác định là những trạng thái rối loạn chức năng toàn bộ được đặc trưng bằng định hướng, chú ý, thức tỉnh, tư duy và trí nhớ bất thường (xem chương 23). Kết quả khám thấy có thể tế nhị, khi gia đình cho ta biết một bệnh nhân trầm cảm, nhưng khi khám té ra lại là bệnh Alzheimer hoặc nghiêm trọng như mê sảng rượu cấp. Nếu tình trạng khởi phát cấp tính thì nguyên nhân thường là một tình trạng ngộ độc. Khi các chức năng tâm thần bị rối loạn toàn bộ, phải xem nguyên nhân tiềm năng là do thuốc hoặc tác dụng phụ độc hoặc thôi dùng đột ngột. Ngừng đột ngột rượu, thuốc ngủ, meprobamat, benzodiazepin, các thuốc an thần khác, và thuốc phiện thường thường gây ra tình trạng tiết adrenalin, quá hưng phấn kèm các triệu chứng run rẩy, tim đập nhanh, giãn đồng tử, toát mồ hôi, mất ngủ và kích động, tiến dần tới mê sảng. Thôi dùng các thứ thuốc chống co giật ở trẻ em có thể gây ra những triệu chứng cấp tính tương tự, Ở người lớn, thôi dùng các thứ thuốc chống trầm cảm ba vòng có thể gây ra triệu chứng mất ngủ, ác mộng, triệu chứng dạ dày - ruột, rối loạn vận động với vận động chậm và cứng đờ. Người ta cho rằng các triệu chứng là do "bắt tiết cholin quá sức" xảy ra khi ngừng các chất chống tiết cholin mạnh. Cũng vì lý do tương tự, ngừng đột ngột các thứ thuốc chống tiết cholin ức chế thần kinh thioridazin cũng có thể gây ra các triệu chứng như thế. Thao cuồng tái phát có thể xảy ra sau khi ngừng đột ngột một thứ thuốc chống trầm cảm ở những bệnh nhân thao cuồng-trầm cảm. Ở các hình thái nặng nhất, có thể khó phân biệt nó với mê sảng. Thao cuồng tái phát cũng nhận thấy sau khi ngừng đột ngột phenelzin, một thứ thuốc ức chế monoamin-oxydaza (MAO) không có hoạt tính chống tiết cholin.

Thông thường hơn, lú lẫn thường do một thứ thuốc chỉ định cho bệnh nhân trực tiếp gây ra. Thủ phạm thông thường là các thứ thuốc chống tiết cholin (atropin, scopolamin, chống trầm cảm ba vòng), thuốc chống Parkinson, thuốc ngủ barbiturat, benzodiazepin tác dụng chậm và bromua.Lithium, một thuốc chủ yếu để chữa thao cuồng hoặc trầm cảm, dùng liều quá cao có thể gây co giật. Hầu hết các thứ thuốc đã được báo cáo có thể gây ra lú lẫn: thuốc ngủ gây nghiện, thuốc chống loạn nhịp, kháng sinh, digoxin và các thuốc digitalin khác, cimetidin, các thuốc phong bế tiết adrenalin beta, alphamethyldopa, metrizamid, các chất tổng hợp ức chế), prostaglandin, theophyllin, L-Dopa, bromocriptin và clonidin thường là thủ phạm. Các thuốc chống tân sản như procarbazin, methotrexat, cytosin arabinosid và thỉnh thoảng vincristin và vinblastin có thể gây lú lẫn hoặc mê sảng. Cyclosporin, thuốc rất quan trọng để bảo vệ các cơ quan ghép khỏi bị loại bỏ cũng có thể gây lú lẫn trong ít trường hợp.

Phải xem xét khả năng lạm dụng thuốc, bao gồm PCP và các chất gây hư giác khác, cocain và amphetamin, kết hợp nhiều thứ thuốc khác với rượu khi bệnh nhân bị mê sảng được đưa đến khoa cấp cứu.

Các tình trạng mê sảng và lú lẫn là những biểu hiện thông thường của các rối loạn thần kinh (chương 23) chấn thương, thiếu oxy não, u não, phức hợp động kinh cục bộ, viêm não do virus hoặc viêm màng não và bệnh Creutzfeldt-Jacob có thể gây ra tình trạng lẫn lộn cấp tính. Các tình trạng lẫn lộn cấp tính thường xảy ra ở những bệnh nhân sa sút trí tuệ nhập viện vì lý do bệnh tật.

Những rối loạn có hệ thống có thể gây ra kết quả có hại tương tự đối với tình trạng tinh thần chung: tăng khí cacbonic, thiếu oxy, suy thận, suy gan, mất cân bằng điện giải có thể diễn ra trước hết bằng những biến đổi về nhận thức (chương 349). Thiếu thiamin, B12, folat và niacin có thể gây ra tình trạng lú lẫn. Rối loạn nội tiết, tăng hoặc thiểu năng tuyến giáp, tăng hoặc thiểu năng tuyến cận giáp, bệnh Cushing và bệnh Addison, thiểu năng toàn bộ tuyến yên, rối loạn chuyển hóa glucoza, luput ban đỏ hệ thống, bệnh não tăng áp có thể gây ra lú lẫn.

Các thủ tục phẫu thuật rất xa hệ thần kinh trung ương có thể gây ra khung cảnh một bệnh não bất ngờ. Thông thường nhất là mê sảng xảy ra ngày thứ ba hoặc ngày thứ tư sau khi mổ tim, có thể kéo dài

nhiều ngày. Không xác định được nguyên nhân cụ thể. Có báo cáo rằng những bệnh nhân béo phì do bệnh được điều trị bằng nối hỗng - hồi tràng đã bị các tình trạng lú lẫn sau khi ăn chế độ nhiều hydrat cacbon, người ta cho rằng do kết hợp với nồng độ cao D-lactat trong máu.

Sảng khoái hoặc cáu kỉnh

Những bệnh nhân có vẻ "quá" cởi mở, phấn chấn, nói nhiều, tự cao tự đại, rối trí, thừa năng lượng, ngủ ít có thể biểu hiện một phong cách sống với nhân cách thao cuồng hoặc thao cuồng nhẹ; hoặc họ bị bệnh tật thực sự. Nếu là bệnh thì nguyên nhân hoặc do uống thuốc, hoặc là bệnh não. Các thuốc thường kết hợp với triệu chứng thao cuồng là corticosteroid và ACTH, các chất kích thích như cocain, amphetamin giống thần kinh giao cảm, dùng các chất thay thế thyroid quá nhiều, các thuốc chống trầm cảm và chống Parkinson.

Rất hiếm u não, u tiết ACTH, viêm não do virus, động kinh thùy thái dương, giang mai thần kinh, xơ cứng rải rác, bệnh Huntington, urê huyết, tăng năng tuyến giáp, thiếu B12, hội chứng carcinoid, hội chứng sa sút trí tuệ do thẩm phân có thể gây ra thao cuồng. Bất cứ khi nào các triệu chứng thao cuồng xuất hiện ở một người trên 50 tuổi mà tiền sử không có thao cuồng hoặc trầm cảm thì tình trạng bất thường này hầu như bao giờ cũng là "thứ phát" của một bệnh trong các liệt kê ở trên chứ không phải là rối loạn tâm thần "nguyên phát".

Chẩn đoán phân biệt tâm thần học

Thầy thuốc đa khoa không thể hy vọng trở thành chuyên viên đối với các rối loạn tâm thần. Tuy vậy một số rối loạn rất hay gặp khiến thầy thuốc đa khoa không những có thể khám luôn, mà còn khám nhiều hơn so với tổng số mà các nhà tâm thần học khám. Chẳng hạn, đó thường là trường hợp trầm cảm nặng. Ước lượng khoảng 60% bệnh nhân trầm cảm do thầy thuốc đa khoa hoặc nội khoa khám, 20% do các nhà tâm thần học hoặc những nhà chuyên môn sức khỏe tâm thần khác, còn 20% khám ở những người không chuyên để giúp họ chữa rối loạn. Thầy thuốc đa khoa đưa cả trầm cảm vào chẩn đoán phân biệt là cách tốt nhất để nhận biết rối loạn này khi nó xuất hiện và để chữa một cách thích hợp.

Điều đó có nghĩa là gì theo ý nghĩa thực hành? Lấy hai rối loạn tâm thần, trầm cảm nặng và rối loạn hoảng hốt làm ví dụ (chương 360 và 361). Để cho ngắn gọn, có thể nói muốn chẩn đoán trầm cảm, thầy thuốc cần tìm thấy bệnh nhân có ít nhất bốn trong tám triệu chứng, và để chẩn đoán rối loạn hoảng hốt bốn trong mười hai triệu chứng (khác nhau). Bởi những rối loạn này là thông thường trong cư dân chung, nên hai chùm triệu chứng này cần phải biết và có sẵn trong quá trình chẩn đoán phân biệt. Khi đúng thì có thể tiến hành chẩn đoán phân biệt như sau: khi bệnh nhân than phiền lo lắng nghiêm trọng, bồn chồn, không tập trung được, phải hỏi lịch sử, khám thực thể và xét nghiệm để loại trừ một bệnh thực thể. Một lúc nào đó trong quá trình khám thầy thuốc sẽ nhận thấy bệnh nhân đã có hai (khuấy động tâm thần vận động và tập trung kém) trong tám triệu chứng của bệnh cảnh trầm cảm nặng, thì thăm khám sáu triệu chứng khác (rối loạn giấc ngủ hoặc khẩu vị, lơ đãng, năng lượng giảm, tội lỗi, tái diễn ý nghĩ muốn chết hoặc tự vẫn). Nếu bệnh nhân có bốn triệu chứng này hoặc hơn nữa đủ giá trị chẩn đoán, thì ngay từ đầu chẩn đoán có vẻ chắc chắn. Tuy vậy, phải khám cẩn thận để điểm lại nhanh nhưng có hệ thống những bệnh có thể gây ra chùm triệu chứng tương tự. Nếu tin chắc bệnh nhân không có bệnh thực thể âm thầm như thế thì thầy thuốc có thể chữa trầm cảm cho bệnh nhân.

Nếu quá trình đã được hoàn tất cẩn thận và không còn cả chẩn đoán thực thể lẫn tâm thần nữa thì là gì? Thuật ngữ rối loạn thần kinh chức năng hoặc rối loạn tâm - thần kinh chức năng mô tả một vài xung đột có thể ở bệnh nhân, từ lâu không còn là chẩn đoán tâm thần nữa. Một vài thuật ngữ khác như *suy nhược thần kinh, suy nhược tâm thần, suy nhược thần kinh - tuần hoàn và trái tim người lính* cũng đã bị loại ra khỏi danh sách các chẩn đoán tâm thần vì đã được thay thế bằng các phạm trù chẩn đoán rõ ràng hơn. Do hoạt động cơ bản của y học là chẩn đoán và điều trị cho nên những cố gắng cụ thể hóa ý nghĩ, cảm xúc hoặc hành vi bất thường là có giá trị chừng nào còn cố gắng chẩn đoán. Sau đó thầy thuốc có thể chỉ định điều trị và làm giảm nhẹ nỗi đau khổ đã khiến bệnh nhân tìm đến sự giúp đỡ của thầy thuốc.

12. CHOÁNG, NGẤT VÀ ĐỘNG KINH

Choáng từng hồi, choáng váng nhẹ hoặc lảo đảo, kém tỉnh táo, thường khó phân biệt và có chiều hướng che lấp lẫn nhau. Cái khác giữa choáng và ngất thực sự thường chỉ là định lượng. Các kiểu ốm yếu từng hồi như nhược cơ nặng, mất trương lực, bại liệt chu kỳ có tính chất gia đình làm giảm rõ rệt sức mạnh cơ bắp song không có rối loạn ý thức riêng biệt (xem chương 358 và 359). Các cơn động kinh là một nguyên nhân quan trọng làm rối loạn ý thức thường khác với ngất, song trong một số trường hợp cá biệt có thể khó phân biệt. Những đặc điểm phân biệt cơn động kinh với ngất sẽ được bàn luận ở cuối chương này và chương 342.

NGẤT VÀ CHOÁNG

Ngất bao gồm nhược cơ toàn thân, kèm theo mất trương lực tư thế, không có khả năng đứng thẳng và mất ý thức. Thuật ngữ *choáng*, trái lại, liên quan tới mất sức mạnh, kèm theo cảm giác sắp mất ý thức. Bắt đầu cơn ngất, bệnh nhân bao giờ cũng ở tư thế thẳng đứng, hoặc ngồi, hoặc đứng (cơn Stokes - Adams, chương 183 là ngoại lệ về mặt này). Thường thường bệnh nhân được báo trước sắp bị choáng với cảm giác "cảm thấy khó chịu". Có cảm giác lảo đảo và chuyển động hoặc sàn nhà, hoặc các đồ vật chung quanh đu đưa. Các giác quan trở nên lộn xộn: bệnh nhân ngáp, trước mắt có đóm, nhìn không rõ, tai ù. Buồn nôn và đôi khi nôn đi kèm các dấu hiệu này. Mặt nhợt nhạt rõ rệt hoặc màu xám tro (tái), mặt và thân thể rất hay bị đẫm mồ hôi lạnh. Cơn xảy ra chậm nên bệnh nhân có thể có thì giờ đề phòng tổn thương; ngã ngay có hại là ngoại lệ. Nếu bệnh nhân có thể nhanh chóng nằm xuống thì có thể ngăn chặn cơn không mất hoàn toàn ý thức (không hoàn toàn bất tỉnh).

Độ sâu và thời gian kéo dài ngất thay đổi. Đôi khi bệnh nhân không quên hoàn toàn những sự việc xung quanh hoặc có thể hôn mê sâu, mất hoàn toàn ý thức và khả năng trả lời. Bệnh nhân có thể ở trong tình trạng đó vài giây đến vài phút hoặc thậm chí kéo dài đến nửa giờ. Thông thường bệnh nhân nằm bất động, các cơ xương thư giãn, song các chi và mặt có thể có vùng có giật bất thình lình sau khi vừa mới ngất. Việc kiểm soát các cơ thắt vẫn duy trì, mạch yếu hoặc có khi không bắt được. Huyết áp có thể thấp và thở gần như không thể nhận thấy. Một khi bệnh nhân ở tư thế nằm ngang có thể sau khi ngả xuống, sức hút ngăn cản dòng máu lên não. Mạch đập khi đó mạnh hơn, sắc mặt bắt đầu trở lại, thở nhanh hơn và sâu hơn và ý thức trở lại.

Từ lúc đó trở đi, có nhận biết đúng về môi trường xung quanh. Tuy nhiên bệnh nhân cảm thấy người mệt lả và đứng dậy quá sớm có thể thúc đẩy cơn choáng khác. Đau đầu và tình trạng thẫn thờ cùng với lú lẫn tâm trí là di chứng thông thường của co giật sẽ không có sau một cơn ngất.

NGUYÊN NHÂN

Danh sách các nguyên nhân ở bảng 12-1 dựa trên các cơ chế sinh lý đã được xác định hoặc thừa nhận. Các loại choáng thông thường có thể thu gọn vào vài cơ chế đơn giản. Ngất là hậu quả rối loạn đột ngột chuyển hóa não thường xảy ra do hạ huyết áp kèm theo giảm dòng máu ở não.

Thiên nhiên đã phú cho con người nhiều cơ chế giúp tuần hoàn điều chỉnh cho đúng với tư thế thẳng đứng. Gần ba phần tư lượng máu chứa đựng trong các tĩnh mạch và bất kỳ trở ngại nào đối với máu trở về có thể dẫn tới giảm dòng máu đi ra của tim. Dòng máu não vẫn có thể duy trì lâu nhờ co động mạch hệ thống, song khi không điều chỉnh đúng được nữa thì hạ huyết áp tĩnh mạch kèm hậu quả máu lên não không còn đủ một nửa số lượng so với bình thường thì sẽ ngất. Bình thường lưu vực máu ở các phần dưới thân thể bị cản trở bởi:

1. các phản xạ co ép làm co các mao động mạch và mao tĩnh mạch ngoại vi
2. thúc đẩy phản xạ của tim nhờ các phản xạ động mạch chủ và động mạch cảnh
3. máu tĩnh mạch trở về tim tốt hơn nhờ hoạt động của các cơ bắp của chi

Đặt một người bình thường khỏe mạnh nằm lên bàn quay được để người đó thư giãn cơ rồi dựng thẳng đứng sẽ làm giảm một ít hiệu suất của tim và để cho máu tích lũy lại ở hai chân mức độ nhẹ. Điều này có thể kéo theo hạ chút ít huyết áp động mạch tâm thu, và đối với bệnh nhân có phản xạ vận mạch kém thì có thể gây choáng.

CÁC LOẠI NGẤT

Ngất do mạch máu - thần kinh phế vị (giảm áp mạch máu)

Loại ngất này là choáng thông thường, người khỏe mạnh cũng có thể bị; nó thường tái đi tái lại và có chiều hướng xảy ra khi có stress cảm xúc (nhất là

ở trong phòng nóng và đông người), sau tai biến gây tổn thương, gây sốc và khi đau đớn. Mất ít máu, điều kiện sức khỏe kém, nằm lâu tại giường, thiếu máu, sốt, bệnh tim thực thể, nhịn đói là những yếu tố khác làm tăng khả năng choáng ở những cá thể dễ bị. Một giai đoạn tiền đề ngắn có đặc điểm đặc trưng bằng buồn nôn, toát mồ hôi, ngáp, khó chịu ở vùng thượng vị, thở mạnh, thở nhanh, yếu mệt, lú lẫn, tim đập nhanh, giãn đồng tử. Về mặt sinh lý, trước hết huyết áp tụt rõ rệt và giảm sức cản mạch máu hệ thống nhận thấy rõ nhất ở các cơ xương. Hiệu suất của tim có thể trong giới hạn bình thường song không tăng được như thường xảy ra khi hạ huyết áp. Hiệu suất của thần kinh phế vị khi hoạt động giảm đi dẫn tới tim đập chậm rõ rệt thay thế cho tim đập nhanh. Kết quả là huyết áp tiếp tục giảm và máu lên não giảm. Người ta cho rằng tư thế nằm ngửa, chân nâng cao và loại bỏ kích thích có hại sẽ phục hồi nhanh ý thức.

Hạ huyết áp theo tư thế kèm ngất

Loại ngất này ảnh hưởng đến những người có khuyết tật mạn tính trong phản xạ vận mạch. Huyết áp hạ khi ở tư thể thẳng đứng là do mất phản xạ co mạch trong các mạch máu chống đỡ và điện dung ở chi dưới. Tuy tính chất của cơn ngất khác chút ít với loại mạch máu - thần kinh phế vị hay giảm áp mạch máu nhưng ảnh hưởng do tư thế là đặc điểm chủ yếu. Dang nằm đứng dậy đột ngột hoặc đứng là những hoàn cảnh dễ xảy ra loại ngất này.

Ngất do tư thế có chiều hướng xảy ra trong các điều kiện sau:

1. Ở những người bề ngoài khỏe mạnh nhưng chưa rõ vì lý do gì mà có phản xạ tư thế không đầy đủ (có thể mang tính chất gia đình). Ở những người này choáng có thể xảy ra khi dựng người thẳng đứng trên bàn quay. Ở hoàn cảnh đó, trước hết tìm thấy huyết áp hạ chút ít sau đó giữ ổn định ở mức thấp. Ít lâu sau, các phản xạ bù trừ mất đột ngột và huyết áp động mạch tụt ở tư thế thẳng đứng.

2. Trong *suy giảm tự chủ nguyên phát* và *rối loạn tự chủ* đã đưa ra ít nhất ba hội chứng:

a- *Rối loạn tự chủ cấp hoặc bán cấp*. Trong bệnh này một người lớn hoặc trẻ em bề ngoài khỏe mạnh trong vài ngày hoặc vài tuần có hệ thần kinh giao cảm và phó giao cảm bị liệt một phần hoặc hoàn toàn. Mất phản xạ đồng tử đồng thời mất xuất tiết nước mắt, nước bọt, mồ hôi, liệt dương, mất tự chủ cơ thắt ruột và bàng quang, liệt nhẹ, hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng. Protein trong dịch não - tủy tăng. Các sợi thần kinh cảm giác và vận động vẫn nguyên vẹn song các sợi thần kinh tự động ngoài tủy sống bị thoái hóa. Phục hồi trong vài tháng, có thể thúc đẩy nhanh hơn bằng điều trị prednisolon. Người ta cho rằng bệnh này là một biến thể của viêm đa thần kinh cấp tính ngẫu phát, na ná như hội chứng Landry-Guillain-Barré.

b- *Suy giảm tự chủ sau hạch mạn tính*. Dây là bệnh của những người trung niên và người già dần dần bị hạ huyết áp mạn tính ở tư thế thẳng đứng, đôi khi kết hợp với liệt dương và rối loạn cơ thắt. Khi đứng trong 10 - 15 phút thì huyết áp tụt ít nhất 35 mmHg, áp lực mạch thu hẹp mạch không tăng, không nhợt nhạt hoặc buồn nôn.

Nam bị nhiều hơn nữ. Bệnh tương đối nhẹ và có vẻ không phục hồi được.

c- *Suy giảm tự chủ trước hạch mạn tính*. Trong bệnh này, hạ huyết áp ở tư thế đứng kèm theo các dạng giảm tiết mồ hôi, liệt dương và rối loạn cơ thắt, kết hợp với một trong ba hoặc nhiều rối loạn hệ thần kinh trung ương. Bao gồm:

1) run rẩy, cứng đờ ngoại tháp và mất vận động (hội chứng Shy Drager);

2) thoái hóa tiểu não tuần tiến, vài trường hợp có tính chất gia đình;

3) rối loạn ngoại tháp và tiểu não đa dạng hơn (thoái hóa tổ chức lưới).

Những hội chứng này dẫn tới liệt dương và thường chết trong vòng vài năm (xem chương 350).

Sự phân biệt giữa suy giảm ngoại biên sau hạch mạn tính với trung ương trước hạch dựa trên bằng chứng về bệnh lý và dược lý. Trong loại sau hạch, các nơron của hạch giao cảm bị thoái hóa, còn trong loại trung tâm thì tế bào sừng bên của cột lưng ngực bị thoái hóa. Trong suy giảm loại sau hạch ngoại biên, mức norepinephrin đọng lại dưới mức bình thường vì không giải phóng norepinephrin ở các đầu mút sau hạch, do đó có nhạy cảm quá mức với norepinephrin tiêm vào. Ở loại trung tâm, mức đọng lại norepinephrin bình thường. Phản ứng khác với ở người bình thường, khi đứng, có tăng chút ít norepinephrin bất kỳ là loại nào và cả trong hai loại, mức dopamin β - hydroxylaza trong huyết tương (enzym chuyển đổi dopamin thành norepinephrin) dưới mức bình thường.

Bảng 12-1. Những nguyên nhân gây tái diễn yếu mệt, choáng và rối loạn ý thức

I. *Tuần hoàn* (dòng máu não giảm)

A. *Các cơ chế co mạch không thích đáng*

1- Mạch máu - thần kinh phế vị (giảm áp mạch máu)

2- Hạ huyết áp tư thế

3- Suy giảm tự chủ nguyên phát

4- Cắt thần kinh giao cảm (được lý do dùng thuốc giảm áp như alphamethyldopa và hydralazin hoặc do phẫu thuật)

5- Các bệnh của hệ thần kinh trung ương và ngoại biên, kể cả các dây thần kinh tự chủ (chương 355)

6- Ngất xoang cảnh (xem thêm: Loạn nhịp nhanh ở dưới)

7- Tăng bradykinin huyết

B. *Giảm lượng máu*

1- Mất máu - chảy máu dạ dày - ruột

2- Bệnh Addison

C. *Giảm máu tĩnh mạch trở về do cơ học*

1- Thao tác Valsava

2- Ho

3- Đái dắt

4- U nhầy tâm nhĩ, cục máu đông tắc van hình cầu

D. *Giảm hiệu suất của tim*

1- Tắc dòng máu từ thất trái ra: hẹp van động mạch chủ, hẹp dưới động mạch chủ do phì đại

2- Tắc dòng máu ở phổi: hẹp van động mạch phổi, tăng huyết áp động mạch phổi nguyên phát, nghẽn động mạch phổi

3- Cơ tim: nhồi máu cơ tim đám lớn kèm giảm co bóp đẩy máu

4- Màng ngoài tim: ép tim do tràn dịch màng ngoài tim

E. *Loạn nhịp* (chương 183 và 184)

1- Loạn nhịp chậm

a) Phong bế nhĩ - thất (độ 2 và độ 3) kèm các cơn Stokes - Adams

b) Suy tâm thất

c) Nhịp chậm do xoang, phong bế nhĩ xoang, chẹn xoang, hội chứng xoang bệnh

d) Ngất do xoang cảnh (xem thêm các cơ chế co mạch không thích đáng ở trên)

e) Đau dây thần kinh thiệt - hầu (và những tình trạng đau đớn khác)

2- Loạn nhịp nhanh

a) Rung thất từng hồi có kết hợp hay không kết hợp với loạn nhịp chậm

b) Mạch thất nhanh

c) Mạch nhanh trên thất không có phong bế nhĩ thất

II. *Những nguyên nhân yếu mệt khác và rối loạn ý thức từng hồi*

A. *Dòng máu lên não bị rối loạn*

1- Thiếu oxy

2- Giảm khí cacbonic do tăng thông khí (choáng thông thường, ngất hiếm khi xảy ra)

3- Hạ đường huyết (thường bị yếu mệt từng hồi, thỉnh thoảng choáng, hiếm khi bị ngất)

B. *Não*

1- Rối loạn mạch máu não (cơn thiếu máu cục bộ não, xem chương 343)

a) Thiểu năng mạch ngoài hợp sọ (cột sống-nền sọ, mạch cảnh)

b) Co rít tỏa lan các mao động mạch não (bệnh não tăng áp)

2- Rối loạn cảm xúc, cơn lo lắng, cơn co giật hysteria (chương 11)

Sự phân biệt giữa các loại hạ huyết áp tư thế đứng có ý nghĩa đối với điều trị. Đối với loại ngoại biên sau hạch, chữa có hiệu quả nhất bằng 9α-fluorohydrocortison (uống 0,1-0,2mg/ngày) và muối để làm tăng khối lượng máu bổ sung thêm bằng các thiết bị cơ khí để phòng ứ đọng máu ở hai chân và phần dưới thân. Tuy vậy muối cùng với mineralcorticoid có thể gây tăng huyết áp tư thế nằm ngửa, nên phải điều chỉnh lượng thuốc cho phù hợp. Đối với loại trung tâm trước hạch dùng amin giống giao cảm có kết quả lớn hơn, như tyramin (giải phóng ra norepinephrin từ các đầu mút sau hạch còn nguyên vẹn bổ sung thêm bằng các chất

monoamin oxydaza (để đề phòng phá hủy amin) và có thể dùng propanolol. Levodopa có hiệu quả trong một số trường hợp. Ở loại sau hạch, dùng đúng đắn phenylephrin hoặc ephedrin có thể có lợi. Những báo cáo đầu tiên về hiệu quả của indomethacin đối với hạ huyết áp mạn tính do tư thế không được chứng minh.

3- Sau khi mất thể lực, chẳng hạn sau một bệnh kéo dài phải nằm, nhất là ở người già và đối với trương lực cơ giảm.

4- Sau khi cắt thần kinh giao cảm làm mất phản xạ vận mạch

5- Ở người đái tháo đường, nghiện rượu và những bệnh thần kinh khác: bệnh rỗng tủy sống, những bệnh hệ thần kinh gây teo cơ và liệt các phản xạ vận mạch. Hình thái thông thường nhất của hạ huyết áp tư thế đứng do thần kinh là hình thái đi kèm những bệnh của hệ thần kinh ngoại biên. Dau thần kinh nhiều kiểu do đái tháo đường, bệnh beri-beri, , bệnh thần kinh dạng thoái hóa tinh bột và hội chứng Adie là những ví dụ. Thường thường hạ huyết áp tư thế đứng hay kết hợp với rối loạn tiết mồ hôi, liệt dương và rối loạn co thắt cơ vòng. Có lẽ tổn thương xâm phạm các sợi thần kinh sau hạch, ngoài tủy sống của các dây thần kinh ngoại biên.

6- Ở những bệnh nhân dùng thuốc giảm áp và giãn mạch cũng như người bị giảm lượng máu do dùng thuốc lợi tiểu, ra nhiều mồ hôi hoặc suy thượng thận.

Ngất đái dắt. Tình trạng thường thấy ở người già trong hoặc sau khi tiểu tiện, đặc biệt nếu chuyển tư thế nằm sang ngồi, có lẽ là một loại đặc biệt của ngất do tư thế. Người ta đưa ra rằng việc giảm áp suất trong bàng quang gây ra giãn mạch đột ngột và giãn mạch càng tăng lên do đứng còn tim đập chậm do thần kinh phế vị là yếu tố bổ sung thêm.

Tăng bradykinin huyết Thiếu các enzym khử hoạt tính của kinin với chức năng giao cảm có vẻ bình thường có thể đi đến triệu chứng choáng hoặc ngất khi ở tư thế thẳng đứng. Tăng bradykinin huyết làm giãn mao động mạch và mao tĩnh mạch gây hạ huyết áp do tư thế và ngất kèm tim đập nhanh. Sinh bệnh học của bệnh này còn chưa biết rõ. Chữa bằng thuốc đối kháng cảm thụ beta sẽ có ích.

Ngất do tim (ngất tim)

Ngất tin là do giảm đột ngột hiệu suất của tim chủ yếu là do loạn nhịp tim. Ở những người bình thường, nhịp thất chậm nếu nhịp trên 35 đến 40 nhịp đập một phút, và nhịp nhanh không quá 180 lần phút sẽ không làm giảm dòng máu não, đặc biệt nếu người bệnh nằm ngửa; song nếu nhịp tim thay đổi ngoài các giới hạn đó thì có thể làm rối loạn tuần hoàn và chức năng não. Tư thế thẳng đứng, bệnh mạch máu não, thiếu máu, bệnh mạch vành, bệnh cơ tim và van tim đều làm giảm sức chịu đựng với thay đổi nhịp tim.

Phong bế hoàn toàn nhĩ thất dẫn tới choáng và các hồi choáng kết hợp với loạn nhịp được biết như hội chứng Stokes - Adams - Morgagni. Nguyên nhân của rối loạn dẫn truyền nhĩ thất được bàn đến ở chương khác (chương 183), song ở những bệnh nhân có những cơn này, phong bế có thể dai dẳng hoặc từng hồi đi sau hoặc kèm theo sau dẫn truyền bị rối loạn ở một hoặc hai trong ba bó qua đó các tâm thất thường được hoạt hóa, phong bế nhĩ thất độ 2 (Mobitz loại II) hoặc phong bế hai bó hoặc ba bó. Khi phong bế hoàn toàn thì máy tạo nhịp bên dưới vị trí phong bế không hoạt động nên bị ngất. Một cơn nhĩ thất nhanh hoặc rung thất cũng có thể gây ra hồi ngất (chương 184). Ngất tái diễn do rung thất có đặc điểm là đoạn QT kéo dài (đôi khi kết hợp với tật điếc bẩm sinh) đã được nói tới; bệnh này có thể mang tính chất gia đình, hoặc đơn độc lẻ tẻ.

Cơn Stokes - Adams thường xảy ra không có dấu hiệu gì ngoài cảm giác yếu mệt chốc lát, bệnh nhân đột nhiên mất ý thức. Sau khi ngừng tim trong vài giây, bệnh nhân nhợt nhạt, bất tỉnh và cũng như trong các loại choáng khác, có thể bị chút ít co giật. Khi tim ngừng lâu hơn, xanh xám trở thành xanh tím, thở khò khè, đồng tử không cử động, đái dầm và có dấu hiệu Babinski hai bên. Lú lẫn kéo dài và các dấu hiệu thần kinh do thiếu máu cục bộ não có thể xảy ra ở một số bệnh nhân và có thể đi đến rối loạn thường xuyên chức năng tâm thần mặc dù dấu hiệu thần kinh khu trú là hiếm. Choáng do tim loại này có thể tái phát nhiều lần trong ngày. Thỉnh thoảng phong bế tim nhất thời và về sau ghi điện tâm đồ không thấy loạn nhịp.

Ít gặp hơn, giảm nhịp giải tỏa nút xoang - nhĩ dẫn

tới ngất. Các cơn loạn nhịp nhanh tái diễn bao gồm cả cuồng động nhĩ và mạch nhanh kịch phát nhĩ và thất có dẫn truyền nhĩ - thất bình thường cũng có thể làm giảm đột ngột dòng máu từ tim ra tới mức đủ để gây ngất.

Trong một ngất tim khác, phong bế tim là phản xạ và là do kích thích các dây thần kinh phế vị. Ví dụ về hiện tượng này đã thấy ở những bệnh nhân có túi phình thực quản, khối u trung thất, bệnh túi mật, bệnh xoang cảnh, đau dây thần kinh thiệt hầu, kích thích màng phổi và phổi. Tuy nhiên, trong các bệnh này, tim đập nhanh phản xạ thường thuộc loại xoang nhĩ hơn là loại nhĩ - thất.

Ngất cũng có thể là hậu quả của *nhồi máu cơ tim ồ ạt* nhất là khi kết hợp với sốc tim. *Hẹp động mạch chủ* thường gây tình trạng ngất gắng sức chủ yếu là do giảm hiệu suất của tim mặc dù có giãn mạch ngoại biên, nhưng đôi khi xảy trong lúc gắng sức, kết quả là thiếu máu cục bộ não và cơ tim và đôi khi loạn nhịp. *Hẹp dưới van động mạch chủ phì đại* ngẫu phát cũng có thể dẫn tới ngất do gắng sức bởi tắc mạch hơn và (hoặc) loạn nhịp tâm thất (chương 192). Trong *tăng áp lực động mạch phổi nguyên phát* hiệu suất của tim tương đối cố định và những cơn suy thất phải cấp tính có thể kết hợp với ngất (chương 191). Tuy nhiên các phản xạ thần kinh phế vị có thể lôi kéo vào bệnh này cũng như trong ngất xảy ra với *nghẽn động mạch phổi*. Cục máu đông ở van hình cầu, ở nhĩ trái, u nhầy nhĩ trái, hoặc chứng huyết khối hoặc van nhân tạo hoạt động không tốt có thể gây ra tắc cơ học đột ngột ở hệ tuần hoàn và ngất. *Tam chứng Fallot* là một dị tật tim bẩm sinh rất hay gây ra ngất. Trong bệnh này, giãn mạch hệ thống, có lẽ kết hợp với co thắt phổi, làm tăng rất nhiều nối tắt (shunt) từ phải sang trái và gây ra thiếu oxy máu động mạch, dẫn tới ngất.

Ngất xoang cảnh

Ngất xoang cảnh bình thường nhạy cảm với căng và gây ra những xung động cảm giác truyền qua dây thần kinh Hering, một nhánh của dây thần kinh thiệt hầu tới hành tủy. Xoa bóp một hoặc cả hai xoang cảnh, đặc biệt ở người già sẽ gây ra:

1. phản xạ tim chậm lại (nhịp xoang chậm, ngừng tim xoang, thậm chí phong bế nhĩ-thất được gọi là loại đáp ứng thần kinh phế vị.

2. huyết áp giảm nhưng nhịp tim không chậm, được gọi là loại đáp ứng giảm áp. Hai loại đáp ứng xoang cảnh có thể song song tồn tại.

Ngất do nhạy cảm xoang cảnh có thể khởi đầu bằng xoay đầu sang một bên, do đeo vòng cổ chật, hoặc trong ít trường hợp do cạo râu vào vùng xoang. Song thiếu các kích thích này cũng không giúp gì cho chẩn đoán, bởi vì cơn có thể xảy ra tự phát. Cơn hầu như bao giờ cũng bắt đầu khi bệnh nhân ở tư thế thẳng, thường là đứng thẳng. Thời kỳ bất tỉnh ít khi kéo dài vài phút. Cảm giác toàn vẹn ngay lập tức khi ý thức phục hồi. Phần lớn các ca được báo cáo đều là nam giới. Ở bệnh nhân bị choáng khi đè vào một xoang cảnh, điều quan trọng là phân biệt giữa một rối loạn nhẹ (tăng nhạy cảm của xoang cảnh) với một bệnh nặng hơn nhiều như hẹp do đám xơ vữa mạch cảnh đối diện hoặc động mạch nền sọ (xem chương 343).

Đã mô tả những hình thái ngất khác nhau do mạch máu - thần kinh phế vị. Đặc biệt đau đớn nhiều ở phủ tạng có thể ức chế hoạt động của tim thông qua kích thích thần kinh phế vị, chẳng hạn ngừng tim trong cơn đau túi mật, khi có tổn thương thực quản hoặc trung thất khi soi phế quản, rách màng phổi hoặc màng bụng, chóng mặt nhiều do bệnh mê đạo hoặc tiền đình, đâm chọc các khoang của thân thể. Thỉnh thoảng bệnh nhân bị cơn đau nửa đầu nặng có thể bị hồi cảnh ngất.

Đau dây thần kinh phế vị và thiệt hầu. Thỉnh thoảng đau kiểu này gây ra một kiểu choáng phản xạ. Mặt khác, thứ tự bao giờ cũng là đau rồi ngất: trong kiểu đau này đau khú trú ở đáy lưỡi, thanh quản hoặc yết hầu, vùng hạnh nhân và tai. Có thể gây ra do chèn ép vào các chỗ đó. Cắt các nhánh thích hợp của dây thần kinh sọ não số 9 và số 10 sẽ làm cho bệnh giảm nhẹ. Tác dụng tim - mạch được quy cho hưng phấn các nhân vận động lưng của dây thần kinh phế vị thông qua các sợi bàng hệ đi từ nhân của bó đơn độc.

Ngất do ho (chóng mặt do thanh quản) Dây là bệnh hiếm gặp, là hậu quả của ho kịch phát, thường là ở nam giới bị viêm phế quản mạn tính. Sau khi ho nhiều, bệnh nhân đột nhiên thấy mệt và mất ý thức nhất thời (bất tỉnh). Áp lực bên trong ngực tăng lên và cản trở máu tĩnh mạch trở về tim,

giống như thủ thuật Valsava (thở ra để chống lại thanh môn khép kín).

Ngất kết hợp với bệnh mạch máu não Bệnh này thường gây nên bởi chèn ép một phần hoặc hoàn toàn các động mạch lớn ở cổ. Hoạt động thể lực có thể làm giảm một cách nguy hiểm dòng máu tới phần trên của thân não, gây ra mất ý thức đột ngột (xem chương 343).

SINH BỆNH HỌC CỦA NGẤT Mất ý thức trong mỗi loại ngất là do giảm oxy tới những phần não phục vụ cho ý thức. Trong các cơn ngất, rõ ràng giảm dòng máu não, giảm sử dụng oxy của não và giảm sức chống đỡ của mạch máu não. Điện não đồ phát hiện những sóng chậm điện thế cao có từ 2 đến 5 sóng trong một giây, trùng hợp với mất ý thức. Nếu thiếu máu cục bộ chỉ kéo dài ít phút, thì không có tác dụng lâu dài đối với não. Nếu nó tồn tại kéo dài, hậu quả có thể là hoại tử mô não ở các vùng giáp ranh trao đổi máu giữa các vùng mạch của các động mạch lớn đại não và tiểu não.

Khi nào ngất liên quan đến giảm dòng máu lên não là hậu quả trực tiếp của rối loạn chức năng tim thì chắc chắn sẽ có phối hợp nhợt nhạt và xanh tím. Mặt khác, khi lỗi ở tuần hoàn ngoại biên, thì nhợt nhạt thường rất rõ rệt và không kèm theo tím tái hoặc rối loạn hô hấp. Khi rối loạn đầu tiên nằm ở tuần hoàn não sẽ thấy mặt đỏ ửng, thở chậm và khò khè. Trong cơn, nếu nhịp tim trên 150 lần một phút chứng tỏ có nhịp ngoại tâm thu, khi mạch chậm rõ rệt (dưới 40 lần một phút) gợi ý tới phong bế tim hoàn toàn. Ở một bệnh nhân choáng hoặc ngất có mạch tim chậm, ta phải phân biệt nguyên nhân do phản xạ thần kinh với cơn bệnh tim (Stokes - Adams). Điện tâm đồ là yếu tố quyết định song nếu không có, vẫn có thể nhận biết cơn Stokes-Adams trên lâm sàng do thời gian bị kéo dài hơn, mạch tim chậm hằng định hơn, có các âm nghe được đồng thời với co tâm nhĩ, các sóng co tâm nhĩ (A) ở mạch tĩnh mạch hầu, cường độ của tiếng thứ nhất thay đổi rõ rệt, mặc dù nhịp đều (chương 183).

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT CÁC TÌNH TRẠNG BỆNH CÓ HỒI CẢNH YẾU MỆT VÀ CHOÁNG NHƯNG KHÔNG NGẤT *Cơn lo lắng và hội chứng tăng thông khí* được bàn chi tiết ở chương 11 và 360. Choáng váng vì lo lắng, thường được giải thích là cảm giác choáng, không mất ý thức thật sự. Các triệu chứng này không kèm theo mặt tái nhợt và nằm nghỉ cũng không giảm nhẹ. Chẩn đoán dựa trên các triệu chứng và có thể tái tạo một phần cơn bằng tăng thông khí. Hai cơ chế được biết tham gia vào cơn là giảm khí cacbonic, kết quả của tăng thông khí và giải phóng epinephrin. Tăng thông khí đưa đến giảm anhydrit cacbonic huyết - nhiễm kiềm tăng sức cản của mạch máu não và giảm dòng máu não.

Hạ đường huyết nặng thường là do một bệnh nặng như u các tiểu đảo Langerhans hoặc bệnh nặng ở tuyến thượng thận, tuyến yên hoặc bệnh gan hoặc dùng quá nhiều insulin. Nếu nhẹ, thường gặp hơn, hạ đường huyết thường là loại phản ứng (chương 329) diễn ra 2-5 giờ sau khi ăn và thường không kết hợp với rối loạn ý thức. Chẩn đoán dựa vào tiền sử và dấu hiệu hạ đường huyết trong lúc có cơn.

Chảy máu cấp tính thường ở đường tiêu hóa là một nguyên nhân đôi khi gây ngất. Khi không đau và không nôn ra máu có thể không phát hiện ra nguyên nhân yếu mệt, choáng hoặc thậm chí bất tỉnh cho đến khi có phân đen.

Cơn thiếu máu cục bộ não xảy ra ở một số bệnh nhân có hẹp các động mạch lớn của não do xơ vữa động mạch hoặc chèn ép. Các triệu chứng thay đổi rất khác nhau ở các bệnh nhân và gồm có nhìn mờ, liệt nhẹ nửa người hoặc đợt bại đột ngột, tê một bên thân, hoa mắt, và nói tiếng lè nhè. Ở cùng một bệnh nhân, các cơn giống nhau và chứng tỏ có suy giảm nhất thời chức năng ở một vùng nào đó của não do tuần hoàn không thích đáng.

Choáng do hysteria hay gặp hơn và thường xảy ra trong hoàn cảnh bi đát. Cơn không xảy ra khi có bộc lộ lo lắng. Rõ ràng mạch, huyết áp, sắc da và các niêm mạc không thay đổi, điều này phân biệt choáng với co giảm mạch máu. Chẩn đoán dựa trên bản chất kỳ quặc của cơn ở một số người có nhân cách chung và đặc điểm hành vi của người hysteria.

Kiểu bắt đầu

Khi cơn bắt đầu trong vài giây, khả năng là ngất do xoang cảnh, hạ huyết áp tư thế, phong bế nhĩ thất đột ngột, ngừng tâm thất hoặc rung thất. Khi các triệu chứng phát triển dần dần trong vài phút thì nên nghĩ tới tăng thông khí hoặc hạ đường huyết. Ngất bắt đầu trong khi hoặc ngay sau khi gắng sức

chỉ ra khả năng hẹp van động mạch chủ, hẹp dưới van động mạch chủ phì đại ngẫu phát hoặc nhịp tim chậm quá mức và hạ huyết áp do tư thế ở người già. Ngất do gắng sức thỉnh thoảng thấy ở những người bị hở van động mạch chủ và có bệnh chén ép nghiêm trọng các động mạch não. Ở những bệnh nhân bị ngừng tâm thất hoặc rung thất, mất ý thức xảy ra chậm hơn vài giây, nhanh chóng kèm theo ngừng hoạt động trên điện não đồ và sau đó thường giật rung cơ ngắn hạn.

Tư thế khi bắt đầu cơn

Động kinh và các cơn ngất do hạ đường huyết, tăng thông khí hoặc phong bế tim rõ ràng không liên quan với tư thế. Choáng kết hợp với hạ huyết áp (kể cả cơn do xoang cảnh), nhịp tim nhanh ngoại tâm thu thường chỉ xảy ra ở tư thế ngồi hoặc đứng, còn choáng do hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng có thể xảy ra ngay sau khi chuyển từ tư thế nằm sang tư thế đứng.

Các triệu chứng kết hợp như đánh trống ngực bao giờ cũng có khi có cơn lo lắng hoặc tăng thông khí, nhịp tim nhanh, ngoại tâm thu hoặc hạ đường huyết. Bàn tay và mặt tê và kiến bò, ù tai là những dấu hiệu đi kèm thường gặp trong tăng thông khí. Co giật thật sự trong cơn thỉnh thoảng xảy ra với phong bế tim, ngừng tâm thất hoặc rung thất.

Khi *cơn diễn biến* ngắn, nghĩa là từ vài giây cho đến vài phút thì chắc là do xoang cảnh hoặc một hình thái hạ huyết áp tư thế. Cơn kéo dài hơn, nhưng không đến một giờ chỉ ra hạ đường huyết hoặc tăng thông khí.

NHỮNG PHƯƠNG PHÁP KHÁM ĐẶC BIỆT

Nhiều bệnh nhân than phiền yếu mệt hoặc ngất tái diễn song lại không có cơn tự phát trong khi theo dõi, việc thử lại cơn giúp rất nhiều cho chẩn đoán. Khi tăng thông khí kèm theo choáng, thì có thể tái hiện nhanh và sâu trong 2-3 phút. Thử nghiệm này cũng có giá trị chữa bệnh, bởi lo lắng nằm bên dưới có chiều hướng giảm đi khi bệnh nhân biết rằng dấu hiệu có thể sinh ra và làm giảm nhẹ tùy ý đơn giản bằng việc kiểm soát thở.

Trong những tình trạng khác, thường sáng tỏ chẩn đoán bằng cách tái hiện cơn là mẫn cảm xoang cảnh (xoa một bên xoang cảnh), hạ huyết áp tư thế thẳng đứng, tim đập nhanh do tư thế thẳng đứng (theo dõi mạch, huyết áp và các triệu chứng ở tư thế nằm và tư thế đứng), ngất do ho (bằng cách dùng thủ thuật Valsalva). Trong tất cả các ví dụ này điểm chủ yếu không phải có gây được các triệu chứng hay không (các thủ tục đã nói thường gây được triệu chứng ở người khỏe mạnh) mà là hình thái thật của các triệu chứng xảy ra trong cơn tự phát có tái hiện được trong các cơn nhân tạo hay không. Giám sát một cách cẩn thận và liên tục điện tâm đồ kiểu Holter trong bệnh viện hoặc ghi điện tâm đồ sau 1-2 ngày bằng máy ghi xách tay nhẹ cho bệnh nhân ngoại trú là cực kỳ có ích để xác định loạn nhịp gây ra hồi cảnh ngất. Giám sát có ích nhất khi nó chỉ ra hồi cảnh ngất được đặc trưng bằng cơn ngừng tim, nhịp tim chậm cực kỳ hoặc loạn nhịp nhanh.

Trường hợp ngất tái diễn không rõ nguyên nhân, dùng kỹ thuật điện sinh lý trong tim với kích thích theo chương trình có thể giúp ích quyết định những dị tật tim và xác định cách điều trị hữu hiệu. Trong khi kích thích, 2/3 số bệnh nhân này cho thấy có nhịp nhanh do tâm thất. Dẫn truyền bó His chậm, cuồng động nhĩ, hội chứng xoang bệnh hoặc cường năng thần kinh phế vị.

Điện não đồ có thể giúp phân biệt ngất với cơn co giật động kinh. Trong khi cách cơn co giật động kinh có thể thấy mức độ bất thường nào đó ở 40-80% số trường hợp. Còn trong khi cách cơn ngất điện não đồ có thể bình thường.

ĐIỀU TRỊ

Hầu hết các trường hợp choáng đều nhẹ. Khi săn sóc bệnh nhân bị choáng trước hết thầy thuốc nên nnghĩ đến những nguyên nhân choáng đòi hỏi phải cấp cứu, trong đó có chảy máu ồ ạt bên trong, nhồi máu cơ tim có thể không gây đau và loạn nhịp tim. ở người già, choáng đột ngột không có nguyên nhân rõ ràng cần phải nghi phong bế tim hoàn toàn, mặc dù khám mọi dấu hiệu đều âm tính.

Gặp những bệnh nhân ở giai đoạn đầu mới choáng hoặc bất tỉnh phải đặt ở tư thế cho phép dòng máu não tối đa, nghĩa là đầu thấp hơn đầu gối nếu ngồi hoặc nằm ngửa; nới quần áo chật hoặc những chỗ thắt chặt khác, đầu quay sang một bên để lưỡi không tụt vào cổ họng làm tắc thở. Kích thích ngoại biên như rắc hoặc dội nước lạnh lên mặt, lên cổ hoặc áp

khăn mặt ướt lạnh rất có ích. Nếu thân nhiệt dưới mức bình thường, thì nên đắp chăn ấm. Vì hay bị nôn, cho nên cần đề phòng hít chất nôn vào. Nên xoay đầu sang một bên và cần cho vật gì đó vào miệng cho đến khi bệnh nhân tỉnh lại. Đừng cho bệnh nhân ngồi dậy cho đến khi hết cảm giác người mệt lả; khi ngồi dậy phải được theo dõi cẩn thận trong ít phút.

Việc *đề phòng* choáng phụ thuộc vào các cơ chế có liên quan. Trong choáng thông thường do mạch máu - thần kinh phế vị ở thiếu niên, có chiều hướng xảy ra ở các thời kỳ hưng phấn cảm xúc, mệt, đói, v.v...chỉ cần khuyên bệnh nhân tránh những hoàn cảnh đó là đủ. Trong hạ huyết áp tư thế, bệnh nhân phải cẩn thận đừng dậy khỏi giường đột ngột. Trước hết họ nên vận động chân trong ít giây, sau đó ngồi tựa thành giường và nếu chắc không thấy choáng váng hoặc chóng mặt thì mới bắt đầu đi. Ngủ có gối đầu 8-12cm và quấn dây thun quanh bụng, đi bít tất thun thường có ích. Các thuốc nhóm ephedrin có thể giúp ích nếu không gây mất ngủ. Nếu không có chống chỉ định, thì ăn nhiều muối để làm tăng khối lượng dịch ngoài tế bào có thể có lợi.

Trong hội chứng hạ huyết áp mạn tính tư thế thẳng đứng, các thuốc corticosteroid đặc biệt (fludrocortison acetat dạng viên, dùng 0,1-0,2 mg/ngày với liều chia nhỏ) đã làm giảm nhẹ trong một số trường hợp. Bó chân và ngủ với đầu và vai kê cao là tốt.

Điều trị ngất do xoang cảnh trước hết phải gồm hướng dẫn cho bệnh nhân những biện pháp giảm bớt những nguy hiểm do ngã (xem ở dưới). Nới lỏng cổ áo và bệnh nhân nên tập xoay cả người hơn là chỉ xoay riêng đầu khi nhìn sang một bên. nên dùng thuốc nhóm atropin cho những bệnh nhân có nhịp tim đập chậm rõ rệt hoặc ephedrin cho bệnh nhân hạ huyết áp trong cơn ngất. Nếu atropin không có kết quả, nên đặt máy tạo nhịp tim ở tâm thất phải. Chiếu tia xạ hoặc cắt bỏ dây thần kinh ở xoang cảnh có vẻ có kết quả thuận lợi cho một số bệnh nhân, song ít khi cần đến. Một khi đã kết luận cơn ngất do hẹp các động mạch lớn của não thì phải xem xét tới các biện pháp phẫu thuật được bàn tới ở chương 343.

Việc điều trị các loại loạn nhịp tim có thể gây ra ngất được bàn tới của chương 183. Điều trị hạ đường huyết xin xem ở chương 329 và choáng do thông khí và hội chứng hysteria ở chương 11.

Nguy hiểm chính của choáng ở hầu hết người già không phải là bệnh bên trong mà là gãy xương hoặc chấn thương khác do ngã. Cho nên bệnh nhân bị ngất tái diễn nên phủ nền buồng tắm và bồn tắm bằng thảm cao su, và nếu được thì nhà nên trải thảm càng nhiều càng tốt. Đặc biệt quan trọng là khoảng sàn nhà từ giường nằm đến buồng tắm, bởi vì người già hay bị choáng khi đi từ giường đến phòng vệ sinh. Đi bộ bên ngoài nhà nên chọn nơi đất mềm, tránh sàn cứng, bệnh nhân nên tránh tư thế đứng thường hay gây ra cơn hơn là đi lại.

ĐỘNG KINH

Động kinh hoặc co giật được định nghĩa là rối loạn đột ngột trong hoạt động điện của vỏ não, biểu hiện trên lâm sàng bằng triệu chứng vận động, cảm giác hoặc hành vi. Động kinh có thể do nhiều nguyên nhân, là quan trọng để chẩn đoán phân biệt với ngất khi hồi co giật động kinh diễn ra không có báo trước hoặc tối thiểu và hậu quả là chỉ mất ý thức chút ít. *Động kinh* (được bàn ở chương 342) là thuật ngữ dùng để mô tả các cơn hay tái phát, sau hàng tháng hay hàng năm, thường theo một hình thái lâm sàng rập khuôn.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA ĐỘNG KINH Xin xem giải thích chi tiết các loại động kinh sinh lý bệnh và cách điều trị ở chương 342. Mục đích ở đây là nhắc lại vắn tắt các thể loại động kinh xảy ra (bảng 12-2), vạch rõ biểu hiện lâm sàng, đặc biệt là phân biệt với ngất. Trong tiến trình của nhiều bệnh thực thể có thể xảy ra cơn động kinh duy nhất; tầm quan trọng của nó là ở chỗ xác định sự liên quan của hệ thần kinh trung ương vào quá trình bệnh lý.

Động kinh cục bộ

Sự xuất hiện các biểu hiện vận động hoặc cảm giác khu trú cho ta tài liệu lâm sàng để khu trú tổn thương ở não. Mắt lác và đầu xoay sang một bên (động kinh không muốn) thường chỉ rõ rằng có một ổ bị kích thích ở vùng trán trước bên đối diện. Động kinh Jackson bắt đầu bằng vận động giật rung ở một phần thân thể, thường là ngón tay cái, khóe

miệng hoặc ngón chân cái, rồi lan ra các nhóm cơ gần kề trong vài giây hoặc trong vài phút. Cơn động kinh có thể tiến dần lôi cuốn cả một bên thân người rồi lan ra khắp người, kèm theo bất tỉnh. Động kinh Jackson hầu như bao giờ cũng kèm theo điện não đồ giữa các cơn bình thường.

Động kinh cục bộ phức hợp (thùy thái dương hay động kinh tâm thần vận động)

Nó khác với động kinh vận động toàn thân ở chỗ:

1- thường có linh giác xuất hiện do giảm tải ở các phần tự chủ, phủ tạng và vùng khứu giác của thùy thái dương và hệ viền

2- mất hiểu biết và tiếp xúc với môi trường, thường kết hợp phức hợp vận động hoặc hành vi mà bệnh nhân quên mất sau khi lên cơn. Thể hiện của linh giác gồm ảo giác (khứu giác, vị giác, thị giác hoặc thính giác), ảo tưởng (không gian méo mó, sự co rút hoặc hình có góc), sai lệch trong nhận thức (đã thấy - cảm giác quen thuộc, chưa thấy bao giờ - cảm giác không quen hoặc trí nhớ hồi qui) và thay đổi tình cảm (lo lắng, sợ và rất hiếm khi là giận dữ).

Động kinh có thể kết thúc chỉ bằng yếu tố chủ quan hoặc có thể tiến dần tới giai đoạn vận động thường rất rõ ràng bằng những vận động lặp đi lặp lại như chép miệng, nuốt, cởi quần áo, nói năng rời rạc hoặc khó khăn).

Động kinh cục bộ phức hợp bắt đầu đột ngột thường chỉ ra một rối loạn của thùy thái dương và liên quan với hệ viền. Cần phải khám đầy đủ để tìm nguyên nhân.

Động kinh co cứng - giật rung (cơn lớn)

Động kinh vận động toàn thân bắt đầu đột ngột không báo trước là một trong những chỉ dẫn thông thường nhất rằng vỏ não bị lôi cuốn vào quá trình bệnh. Cơn lớn thường bắt đầu bằng mở mắt, miệng, gấp và giang tay, duỗi chân. Giai đoạn *co cứng* của cơn thường được báo trước bằng co cứng các cơ hô hấp dẫn tới phát ra âm. Những dấu hiệu vận động này được tiếp theo bằng cứng hàm, nhiều khi rách lưỡi, ngừng thở kèm theo trạng thái quá thừa và tím tái, đái dầm và mất tự chủ đại tiện nhưng ít gặp hơn. Giai đoạn co cứng của cơn động kinh thường chỉ kéo dài 15-30 phút, tiếp ngay theo là giai đoạn *giật rung* có đặc điểm là co cứng cơ mạnh, nhịp nhàng, ảnh hưởng đến toàn thân thể kể cả các cơ hô hấp. Cử động mắt, nhăn mặt, không thở biểu hiện rõ rệt. Các vận động rung giật giảm đi về biên độ và tần số và hết cơn thường thường trong 1-2 phút. Thở bình thường và hồi phục và bệnh nhân buồn ngủ, sau ít phút có thể tỉnh dậy, song ngủ thiếp, mệt và lú lẫn sau cơn thường xảy ra và có thể dai dẳng trong nhiều giờ. Đau đầu sau cơn cũng thường gặp.

Cơn toàn thân xảy ra trong tiến trình của một bệnh thực thể nặng có nghĩa hệ thần kinh bị lôi cuốn vào rối loạn cần phải được đánh giá và thăm dò cẩn thận. Một cơn như thế có thể đi kèm sốt cao, hạ natri huyết, nhiễm toan chuyển hóa, ngừng rượu hoặc thuốc, suy thận hoặc gan, chứng tỏ có *bệnh não chuyển hóa*, không cần đặt vấn đề về một bệnh thần kinh riêng biệt khác. Việc xác định một bệnh não chuyển hóa phải dựa vào các bằng chứng về bệnh có hệ thống và chú ý đặc biệt loại trừ nhiễm khuẩn bội nhiễm, hoặc một tổn thương mạch máu hoặc tân sản ở trong hệ thần kinh trung ương. Đánh giá hệ thần kinh trung ương bao gồm tiền sử chi tiết, khám thần kinh chi tiết để tìm thiểu năng thần kinh khu trú và trong nhiều trường hợp làm điện não đồ, chụp cắt lớp quét dòng (có máy vi tính trợ giúp). Nếu nghi nhiễm khuẩn, phải xét nghiệm dịch não - tủy. Động kinh tái diễn (tình trạng động kinh) chứng tỏ chức năng vỏ não bị tổn thương, cần được điều trị tích cực để đề phòng tổn thương não do thiếu oxy và khi cơn đã hết - cần thăm khám toàn diện để tìm nguyên nhân.

Một cơn toàn thân riêng biệt xảy ra ở một người bình thường khỏe mạnh, không có triệu chứng gì, được gia đình và những người ngoài chứng kiến dễ phân biệt với ngất. Khó đánh giá hơn là trường hợp bất tỉnh đột ngột xảy ra không báo trước không có ai quan sát làm chứng, hoặc "cơn hụt hẫng" không cử động (cơn động kinh nhỏ không điển hình). Cơn này khó phân biệt với ngất. Lũ lẫn sau cơn hoặc tình trạng thẫn thờ, tổn thương như rách lưỡi, són đái hoặc ỉa đùn hay đau cơ bắp gợi nghĩ tới co giật. Một biểu hiện lâm sàng thông thường là cơn giật rung đột ngột ngắn xảy ra khi thực hiện một thủ thuật như phẫu thuật hoặc thủ thuật về răng. Bệnh nhân thường đang ở tư thế ngồi và cơn được coi là do thiếu máu cục bộ não kết hợp với hạ huyết áp

và nhịp tim chậm có hệ thống đi kèm ngất do mạch máu - thần kinh phế vị. Thường chỉ có hai hoặc ba cử động giật rung, không có giai đoạn cứng trước, khởi nhanh và không có triệu chứng sau cơn. Những bệnh nhân này nên khám thần kinh và làm điện não đồ và nếu bình thường thì nên điều trị để bệnh nhân yên tâm chứ không dùng thuốc chống co giật. Không có dấu hiệu chỉ dẫn về tổn thương não bên trong ở những bệnh nhân này.

Cơn toàn thân có thể được báo trước đặc biệt hoặc bằng linh giác và việc chú ý đến các triệu chứng này có tầm quan trọng để khu trú ổ động kinh, giúp phân biệt cơn với ngất. Ù tai hoặc tế cóng chỉ rõ thùy đỉnh bị dính dáng vào, cảm giác nhìn và thính giác gợi ý tới khu trú ở thùy chẩm - thái dương, cảm giác tâm lý và nhận thức phức tạp hơn có thể đi kèm các cơn thiếu máu cục bộ não thoáng qua (chương 343) song trong trường hợp này các triệu chứng thường tồn tại trong nhiều phút hoặc nhiều giờ.

Động kinh cơn vắng (cơn nhỏ)

Động kinh cơn vắng, trái với cơn lớn, được ghi chú bằng thời lưu ngắn và mức độ bất tỉnh kèm theo biểu hiện vận động tối thiểu. Bắt đầu đột ngột và thường chỉ biểu hiện bằng nhìn chằm chằm hoặc ngừng hành vi đang diễn ra; có thể kèm theo cuồng động các mi mắt hoặc một chút co giật ở mặt. Khỏi sau 5-10 giây và bệnh nhân, gia đình hoặc giáo viên có thể không nhận thấy cơn. Mất trương lực tư thế (cơn vô trương hoặc bất động) và ngã ít khi xảy ra nhưng nếu có thì phải phân biệt với ngất. Điện não đồ có giá trị chẩn đoán trong các trường hợp này. Có ba sóng nhọn trong một giây và các giảm tải sóng. Tình trạng này chỉ rõ rối loạn cụ thể chung hoạt động điện của não, đáp ứng tốt với điều trị bằng thuốc đặc hiệu (xem chương 342).

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT ĐỘNG KINH VÀ NGẤT

Phải phân biệt ngất với các rối loạn chức năng não do động kinh gây ra. Động kinh có thể xảy ra ban ngày hoặc ban đêm, bất kể tư thế của bệnh nhân; ngất hiếm xảy ra khi bệnh nhân nằm, ngoại lệ thường gặp là cơn Stokes - Adams. Sắc da của bệnh nhân không thay đổi trong động kinh, tuy có thể có tím tái; nhợt nhạt là một dấu hiệu sống bất di bất dịch trong mọi loại ngất ngoại trừ hạ huyết áp mạn tính tư thế thẳng đứng và hysteria; nhợt nhạt có trước khi bất tỉnh. Động kinh thường bắt đầu bằng linh giác do giảm tải ổ động kinh gây ra và do đó có ý nghĩa khu trú ở não. Sau đó thường nhanh chóng trở lại bình thường hoặc bất tỉnh. Ngất thường bắt đầu chậm chạp hơn và không có linh giác. Tổn thương do ngã thường gặp trong động kinh và hiếm gặp trong ngất, vì lý do chỉ trong động kinh các phản xạ bảo vệ mới mất đi ngay lập tức. Các cử động co cứng - giật rung kèm theo trợn mắt là một đặc điểm của động kinh và thường không có trong ngất, mặc dù như trên đã nói, hoạt động co cứng - giật rung giống như trong động kinh có thể đi kèm những cơn choáng. Thời kỳ mất ý thức có chiều hướng dài hơn trong động kinh so với ngất. Són đái hay gặp trong động kinh và hiếm gặp trong ngất; ý thức trở lại nhanh trong ngất và chậm sau động kinh. Tâm trí lú lẫn, đau đầu, thẫn thờ là di chứng thông thường của động kinh; người mệt lả và bộ máy cảm giác nguyên vẹn là đặc điểm của một tình trạng sau cơn ngất.

Bảng 12-2. Phân loại cơn động kinh

I- Động kinh cục bộ hoặc thành ổ
A. Động kinh cục bộ đơn giản (với các dấu hiệu vận động, cảm giác, tự chủ hoặc tâm thần)
B. Động kinh cục bộ phức tạp (tâm thần vận động hoặc thùy thái dương)
II- Động kinh toàn bộ nguyên phát
A. Co cứng giật rung (cơn lớn)
B. Vắng (cơn nhỏ)
C. Rung giật cơ
D. Vô trương và bất động

Các đợt bất tỉnh tái diễn ở một người trẻ, nhiều lần trong một ngày hoặc trong một tháng gợi ý nhiều về động kinh hơn là ngất. Không có một dấu hiệu nào phân biệt tuyệt đối động kinh và ngất, song gộp lại thành nhóm và bổ sung bằng điện não đồ sẽ giúp ta phương tiện để phân biệt hai tình trạng bệnh đó.

13. RỐI LOẠN THỊ GIÁC VÀ CÁC CỬ ĐỘNG MẮT

Con mắt, nếu không phải cửa sổ của tâm hồn thì là tấm gương phản ánh sức khỏe của thân thể. Không thầy thuốc lâm sàng nào có thể có đủ khả năng nếu không khám cơ quan này vì nó cho nhiều đầu mối của các rối loạn có hệ thống như thế, và nó là phần duy nhất của thân thể trong đó có thể nhìn trực tiếp các mô và mạch máu.

Rose

Mắt là cơ quan thị giác có cấu tạo nhằm tập trung ánh sáng vào một màng nơron nhạy cảm với ánh sáng, đó là võng mạc. Ánh sáng vào mắt, đi qua giác mạc, thủy dịch, nhân mắt, dịch kính trước khi đi qua các lớp trong suốt của võng mạc để đến các cảm thụ quan ánh sáng ở lớp nhân ngoài.

Mức độ ánh sáng đi vào nhân mắt hiện ảnh lên võng mạc được màng chắn đồng tử kiểm soát. Chỗ mở của phần chắn, đồng tử, có thể co lại hoặc giãn ra do tác động của các cơ mống mắt. Lúc khởi đầu quá trình thị giác, ánh sáng được các tế bào cảm thụ ánh sáng gọi là tế bào gậy và tế bào nón phát hiện. Các tế bào này chứa đựng sắc tố thị giác cho phép chúng bắt lấy những đơn vị ánh sáng gọi là photon. Một tương tác sinh lý bao gồm cả hưng phấn và ức chế diễn ra dần dần ở mức xi-náp phức tạp hơn trong nhiều loại tế bào của võng mạc. Điều này cho phép các đặc điểm của ánh sáng, tối đập vào mắt được phân tích thành các chức năng không gian, ánh sáng, quang phổ và thời gian.

Tế bào gậy và tế bào nón khác nhau về khả năng. Tế bào gậy phát hiện ánh sáng có cường độ thấp; phân biệt kém hình ảnh và không phát hiện màu. Chức năng của tế bào nón ở cường độ ánh sáng cao, cho hình ảnh tốt và dàn xếp nhìn màu. Tế bào nón có nhiều ở trung tâm võng mạc, hoàng điểm. Hoàng điểm có hố nông và hố nhỏ tròn. Hố nằm cách bờ đĩa thị giác 3 mm về phía thái dương. Đó là vị trí có thị lực tối đa (bình thường 20/20). Thị lực giảm nhanh ở vùng quanh hoàng điểm, nơi mật độ tế báo hình nón giảm đột ngột. Tế bào gậy nhiều hơn tế bào nón ở võng mạc người. (100 triệu tế bào gậy/60 triệu tế bào nón), không có ở hố nhỏ và tập trung cao nhất ở hố nông góc 20^{O}, rồi giảm dần ở ngoại biên.

Sự phân bố tế bào hạch võng mạc song song với tế bào nón. Ở hố nhỏ một tế bào hạch duy nhất nối liền qua tế bào lưỡng cực với từng tế bào nón riêng biệt theo tỷ lệ 1/1 làm cho phân biệt thị giác đạt tối đa. Một khi việc chế biến ban đầu các thông tin thị giác được hoàn tất ở võng mạc, việc phân tích tiếp tục giống như các xung động điện từ tế bào hạch thông qua các sợi thần kinh ở thị giác thần kinh đến nhân gối bên. Sau khi đi qua nối xi-náp các sợi phóng chiếu thông qua đường dẫn truyền - gối - cựa để tới vỏ não thị giác. Chức năng thị giác được phân loại thành *cảm giác hình thù, cảm giác màu và cảm giác ánh sáng.*

CẢM GIÁC HÌNH THÙ. được thử nghiệm trên thực hành lâm sàng bằng xác định thị lực, đó là thử nghiệm chức năng hoàng điểm. Đây là một phần của bất cứ khám y học đầy đủ nào, bất kỳ có triệu chứng hoặc không có triệu chứng. Bảng Snellon thường dùng để nhìn xa, đặt cách bệnh nhân khoảng 6m. Bảng gồm những chữ có kích thước tăng dần. Khoảng cách mỗi kích thước đối diện với 1 góc 5' được chỉ rõ ở dọc mép hình vẽ. Một bệnh nhân có tật khúc xạ phải điều chỉnh sẽ đeo kính để thử. Thị lực bình thường là 20/20. Nếu bệnh nhân chỉ có thể đọc hàng 20/30, thì ghi thị lực là 20/30. Nếu bệnh nhân không đọc được cả chữ E to ở trên đầu, thì cho đứng lại gần. Lúc đó có thể ghi thị lực là 10/400 chẳng hạn, nếu bệnh nhân chỉ có thể đọc chữ đó cách 10 feet (khoảng 3m). Thử thị lực qua lỗ nhìn nếu bệnh nhân không đọc được dòng 20/30. Một bệnh nhân giảm thị lực thứ phát do tật khúc xạ thì nên cho đọc gần 20/20 qua lỗ nhìn vì các tia ánh áng gần xít nhau sẽ được truyền qua lỗ. Nếu lỗ cũng làm tăng điểm thị lực thì nên nghĩ tới một nguyên nhân khác làm giảm thị lực như đục các môi trường của mắt, hoặc bệnh ở hoàng điểm hay thị thần kinh. Thị lực điều chỉnh bằng kính hoặc kính tiếp xúc đến 20/200 hoặc ít hơn ở hai mắt hoặc thị trường dưới 10^{O} ở trung tâm được coi là mù ở Mỹ và bệnh nhân được Hội người mù đăng ký vào trại người mù.

CẢM GIÁC MÀU Nhiều tật chức năng thị giác được đặc trưng bằng nhìn màu sai. Chẳng hạn, không phân biệt được màu đỏ và xanh lục, tuy nhìn màu trắng bình thường, trong vài thể bệnh hoàng điểm (do nguyên nhân nhiễm độc hoặc thoái hóa), trong bệnh thần kinh thị giác (do xơ cứng rải rác, độc tố, thuốc hoặc suy dinh dưỡng, như xảy ra trong giảm thị lực do thuốc lá - rượu). Các thử nghiệm định

lượng hay dùng nhất để thử cảm giác màu là tấm nhiều màu Ishihara để xác định khuyết tật phân biệt màu đỏ - xanh lục, và các hình Hardy - Rand - Ritler (HRR) có ích để phát hiện khuyết tật đỏ - xanh lục và xanh lục - vàng. Đối với một số công việc, cần phải chứng minh có khả năng nhìn màu thích đáng. Mù màu đỏ - xanh lục di truyền hoặc các kiểu mù màu di truyền khác được xem xét trong "*Sổ tay chẩn đoán và điều trị mắt*" (xem tài liệu tham khảo).

CẢM GIÁC ÁNH SÁNG Cảm giác ánh sáng được đánh giá bằng khám thị trường. Thị trường bất thường chỉ rõ tổn hại một phần của đường dẫn truyền thị giác từ võng mạc tới vỏ não. Một phương pháp qui ước để đo thị trường là đo thị trường vận động (máy đo thị trường bán cầu Goldmann), gồm di chuyển một mục tiêu để xác định những điểm có nhạy cảm bằng nhau ở hai thị trường (Anderson). Bệnh nhân cho biết khi nào nhìn thấy mục tiêu, chỉ rõ khi nào mục tiêu biến mất và khi nào xuất hiện trở lại. Bằng cách đó có thể vẽ chính xác các khuyết tật từ ngoại biên tới trung tâm hoặc cố định hố. Thử nghiệm đối chiếu thị trường một mắt bằng một miếng gạc hoặc đinh ghim có đầu trắng, so sánh chu biên thị trường của bệnh nhân với thị trường chu biên của người khám. Thị trường được coi là bình thường nếu bệnh nhân nhìn thấy 90^{o} về phía thái dương, 50^{o} về phía mũi, 50^{o} bên trên và 65^{o} phía dưới.

Mỗi chỉ số này của chức năng thị giác có thể bị ảnh hưởng riêng rẽ hoặc kết hợp với nhau. Thị lực giảm như vậy có thể do bất thường về khúc xạ của mắt hoặc do tổn thương ở võng mạc, thần kinh thị giác hoặc những phần não có liên quan.

RỐI LOẠN THỊ GIÁC VÀ ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN THỊ GIÁC

GIÁC MẠC. Diện khúc xạ chủ yếu của mắt, dễ bị các tác dụng nguy hại của môi trường kể cả tiếp xúc trực tiếp (chấn thương trực tiếp, bị khô, năng lượng tia xạ hoặc ion - hóa), nhiễm khuẩn (vi khuẩn, virus, nhất là herpes simplex và herpes zoster, nấm, ký sinh vật), viêm, đôi khi kết hợp với các bệnh da hệ thống như viêm da dị ứng, sẹo pemphigus và ban đỏ đa dạng (hội chứng Stevens-Johnson). *Viêm giác mạc* là viêm hoặc nhiễm khuẩn giác mạc. Thường kết hợp với viêm mống mắt hoặc màng mạch nho gồm mống mắt, thể mi, màng mạch (viêm màng bồ đào). Viêm giác mạc kết hợp với viêm màng mạch nho hoặc viêm mống mắt, thường thấy trong bệnh Reiter, hoặc thỉnh thoảng trong bệnh Behçet. Viêm giác mạc và viêm mạch nho cũng có thể xảy ra trong nhiễm herpessimplex, bệnh sarcoid (chương 270), và bệnh chất tạo keo mạch máu (chương 269). Rối loạn chuyển hóa cũng có thể gây đục giác mạc bởi vì giác mạc có thể tích trữ chất có quá nhiều ở trong thân thể. Trong chứng tăng canxi huyết thứ phát của bệnh (chương 270), cường năng tuyến cận giáp (chương 336) và ngộ độc vitamin D (chương 337), các chất can xi, phốt phát và cacbonat kết tủa dưới biểu mô giác mạc trên một bình diện tương ứng với khe mi, gọi là bệnh giác mạc hình giải băng: các tinh thể cystin đọng lại trong bệnh rối loạn cystin (chương 308); các chất este của cholesterol trong chứng tăng cholesterol huyết (vòng cung tuổi già) (chương 315); các tinh thể chloroquin trong khi chữa ban luput đỏ dạng đĩa, polysaccharid trong bệnh Hurler (chương 319) và chất đồng trong thoái hóa gan hình đậu (vòng Kayser-Fleischer) (chương 311). Ghép giác mạc để phục hồi thị giác có thể làm khi giác mạc có nhiều sẹo và (hoặc) đục.

ĐỒNG TỬ. Kích thước bình thường của đồng tử do mức ánh sáng đi vào mắt quyết định. Đồng tử không đối xứng nhẹ (đồng tử không đều), phản xạ đồng tử với ánh sáng bình thường và điều tiết có thể là bình thường. Chứng đồng tử không đều bệnh lý xảy ra khi có tổn thương thần kinh giao cảm (hội chứng Horner) và phó giao cảm (liệt vận nhãn nội tại). Hội chứng Horner có đặc điểm là thu đồng tử cùng bên, phản xạ bình thường, sụp mi một phần và thỉnh thoảng rối loạn tiết mồ hôi ở mặt. Liệt vận nhãn nội tại (dây thần kinh sọ não số 3) gây ra giãn đồng tử cố định hoặc đáp ứng kém, co lại khi nhỏ pilocarpin 1%. Dùng nồng độ pilocarpin thấp cho phép thầy thuốc phân biệt liệt giây thần kinh sọ não số 3, giãn đồng tử do thuốc (atropin) và đồng tử do trương lực cơ Adie. Thử nghiệm này được mô tả chi tiết trong tài liệu tham khảo của Rose.

THỦY DỊCH VÀ GLÔCÔM Glôcôm là một bệnh trong đó nhãn áp tăng cao, truyền qua thủy dịch làm tổn hại thần kinh thị giác. Thủy dịch do biểu mô của thể mi tiết ra, có chức năng nâng đỡ chuyển hóa của nhãn mắt không có mạch máu và giác mạc. Mức nhãn áp là sự cân đối giữa tỷ lệ tạo thành thủy dịch và việc chống lại dòng ra của nó qua mạng lưới vùng bè tới ống Schlemm và các tĩnh mạch nước.

Hầu hết trường hợp glôcôm đều do dòng ra bất thường từ tiền phòng gây ra chứ không phải tạo ra quá nhiều thủy dịch.

Glôcôm là nguyên nhân mù lòa thứ hai ở Mỹ. Khoảng 1/50 triệu người trên 35 tuổi mắc bệnh. Ước lượng ở Mỹ có khoảng 1 triệu người bị glôcôm mà không biết. Cho nên phát hiện glôcôm là một vấn đề y tế công cộng lớn; Đo nhãn áp là một phần của việc khám mắt thường ngày. Nhãn áp trên 22 mm Hg (máy đo Schiotz) là bất thường, song vì nhãn áp thay đổi nhiều trong ngày có thể diễn ra ở bệnh nhân glôcôm, kể cả các trị số bình thường, nên điều quan trọng là phải khám đĩa thị để tìm dấu hiệu glôcôm. Lõm đĩa thị thường rộng ra theo chiều dọc trước khi mất thị trường và lõm đĩa thị không đối xứng có thể là một dấu hiệu sớm. Với tổn hại thần kinh tăng dần do glôcôm, mô thần kinh mất đi, teo thần kinh thị giác phát triển cùng với những thay đổi ở cả đường viền (lõm) và màu sắc (nhợt) ở đĩa thị.

Các loại glôcôm chủ yếu là góc mở, góc khép, bẩm sinh và thứ phát.

Glôcôm góc mở. Glôcôm góc mở, xuất hiện như một biến chứng của tắc mạn tính tái hấp thu thủy dịch ở mạng vùng bè. Glôcôm góc mở thường không có triệu chứng và hiếm gây ra đau ở mắt hoặc phù nề giác mạc. Mất thị lực xảy ra trước hết ở thị trường ngoại biên và thị lực vẫn giữ được bình thường rất lâu về sau.

Chẩn đoán nhờ đo nhãn áp thấy cao và soi góc tiền phòng. Quản lý trước hết phải theo rõi cẩn thận, và đo nhãn áp nhiều lần, đánh giá thị trường, soi đáy mắt để đánh giá thận trọng lõm đĩa thị.

Chữa glôcôm góc mở trước hết là nội khoa. Các thuốc tiết cholin (pilocarpin hoặc carbachol) và thuốc phong bế tiết adrenalin bê ta (timodol), làm hạ nhãn áp sau khi nhỏ. Thuốc ức chế men anhydraza carbonic (acetazolamid hoặc methazolamid) có thể có lợi.

Phẫu thuật để ngăn ngừa mất vĩnh viễn thị giác chỉ cần thiết cho một số ít bệnh nhân. Tạo hình bè bằng tia laze hoặc tạo lỗ rò từ tiền phòng tới khoảng dưới kết mạc là những kỹ thuật thường được dùng.

Glôcôm góc khép. Glôcôm góc khép phát triển khi dòng thủy dịch ra bị trở ngại do tiền phòng mắt bị hẹp. Mô ở ngoại biên mống mắt phủ lên mạng vùng bè, ngăn cản thủy dịch đi ra. Tắc có thể diễn ra cấp tính, thường ở một bên mắt. Mắt đỏ và đau, đồng tử có thể giãn và không phản ứng với ánh sáng. Thị giác rối loạn. Glôcôm góc khép mạn tính có thể diễn biến kéo theo mất thị giác, đồng tử giãn và đau. Soi góc tiền phòng là cần thiết để phân biệt với glôcôm góc mở trong trường hợp bắt đầu bán cấp hoặc mạn tính.

Glôcôm góc khép có thể bị kích thích do dùng thuốc làm giãn đồng tử. Vì góc bị hẹp sẽ tạo điều kiện cho biến chứng này, cho nên điều quan trọng, đặc biệt với bệnh nhân trên 50 tuổi là phải khám tiền phòng trước khi dùng thuốc giãn đồng tử.

Chữa glôcôm góc khép cấp tính là cấp cứu y học. Tiêm tĩnh mạch mannitol, tiêm acetazolamid, nhỏ pilocarpin hoặc timodol để chống lại tăng nhãn áp. Có thể phẫu thuật sau khi chữa nội khoa để tạo sự lưu thông giữa tiền phòng và hậu phòng.

Glôcôm bẩm sinh. Đây là một nguyên nhân hiếm gặp của glôcôm góc mở, xuất hiện do rối loạn sinh sản các cấu trúc của góc tiền phòng. Có thể dẫn tới mất thị giác, mắt to ra, tổn thương giác mạc. Phát hiện sớm là quan trọng, sau đó phẫu thuật và dùng thuốc.

Glôcôm thứ phát Có thể xảy ra như một biến chứng của một bệnh hệ thống hoặc là kết quả của một rối loạn khu trú ở mắt. Các bệnh hệ thống và thuốc có thể kết hợp với glôcôm là: (1) Các bệnh máu: bệnh bạch cầu, tế bào hình liềm, Waldström chứng tăng globulin phân tử lớn trong máu; (2) các bệnh chất tạo keo: viêm cột sống cứng khớp, viêm khớp dạng thấp, bệnh sarcoid; (3) bệnh dị ứng (dùng corticosteroid); vết chàm Ota; (4) các bệnh nhiễm khuẩn: bệnh rubeon bẩm sinh, bệnh giun chỉ; (5) các bệnh chuyển hóa: thoái hóa dạng tinh bột, hội chứng Marchesani; (6) rối loạn cơ xương: hội chứng Conradi; tạo xương bất toàn; (7) các bệnh tân sản: di căn tới mạng vùng bè; (8) Hội chứng u thần kinh - da ngoại bì: u xơ thần kinh, hội chứng Sturge - Weber; (9) các bệnh phổi: hen và thũng khí phổi (dùng corticosteroid); (10) các bệnh thận: hội chứng Lowe (acid amin niệu), khối u Wilm; ghép thận (dùng corticosteroid); (11) các độc chất: amphetamin, corticosteroid, hexamethonium, reserpin và (12) các thuốc chống tiết cholin. Các rối loạn mắt tại chỗ gây ra glôcôm bao gồm chấn thương mắt, dịch chuyển nhân mắt như xảy ra trong chứng homocystin niệu và hội chứng Marfan.

NHÂN MẮT VÀ ĐỤC THỦY TINH THỂ Đục thủy tinh thể (nhân mắt), là đục có thể khu trú ở trung tâm nhân mắt, ở vùng vỏ trên mặt hoặc vùng dưới vỏ phía sau. Đục nhân mắt có thể là bẩm sinh hoặc mắc phải. Các sợi của nhân mắt bị đục để đáp ứng với những thay đổi của môi trường vật lý và hóa học ở bên trong màng bọc bán thấm của nhân mắt.

Đục nhân mắt bẩm sinh xảy ra trong bệnh rubeon, herpes simplex, giang mai và bệnh thể vùi tế bào khổng lồ. Đục nhân mắt mắc phải có thể là kết quả của chấn thương, tia xạ, thuốc, rối loạn chuyển hóa hoặc tuổi tác (đục nhân mắt tuổi già). Đã mô tả hai loại đục nhân trong bệnh đái tháo đường là thể chuyển hóa (hoặc bông tuyết) và thể tuổi già. Đục nhân bông tuyết thường gặp trong bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin và bắt đầu ở vùng dưới vỏ. Đục nhân mắt tuổi già xảy ra sớm hơn ở người đái tháo đường so với người đối chứng và chín nhanh hơn nhiều. Những rối loạn chuyển hóa khác có biến chứng đục nhân mắt bao gồm hạ can-xi huyết (chương 366) galactoza - huyết (chương 314) và hạ đường huyết. Đục nhân mắt khu trú ở nhân sau xảy ra ở trên 1/3 bệnh nhân có loạn dưỡng cơ do trương lực. Điều trị hệ thống bằng corticosteroid thúc đẩy hình thành đục nhân mắt dưới vỏ sau. Đục nhân mắt cũng có thể kết hợp với những bệnh sau đây: (1) rối loạn nhiễm sắc thể: hội chứng Alport, hội chứng mèo kêu, hội chứng Conradi; hội chứng Crouzon, hội chứng Turner; (2) Các bệnh chuyển hóa và dinh dưỡng: axit amin niệu (hội chứng Lowe), bệnh Fabry, thừa vitamin D; thiểu năng tuyến cận giáp, thiểu năng tuyến giáp, thoái hóa mucopolysaccharid, bệnh Wilson; (3) các bệnh nhiễm khuẩn: bệnh ấu trùng sán dây mắc phải, bệnh phong, bệnh giun chỉ và bệnh do toxoplasma; (4) các độc chất: corticosteroid, haloperidol và các thuốc co đồng tử.

Các triệu chứng thị giác của đục nhân mắt gồm lóa mắt, nhìn gần mờ, nhìn đôi (song thị một mắt) loạn tiếp nhận màu, thị lực giảm. Mổ lấy nhân mắt đục có thể phục hồi thị giác.

THỦY TINH DỊCH (dịch kính). Dịch kính có những thay đổi lý hóa đáng kể cùng với tuổi. Đục dịch kính hay gặp nhất bắt đầu bằng những "đám trôi nổi" xuất hiện như những vết xám hoặc đen, hoặc những vệt dài, không đều di chuyển cùng với cử động của mắt. Chảy máu dịch kính thường xuất hiện từ mạch máu võng mạc, có thể phân tán tỏa lan ở trong xoang dịch kính. Chảy máy ồ ạt có thể làm giảm thị lực nghiêm trọng. Chảy máu dịch kính và tạo thành màng thấy trong bệnh võng mạc do đái tháo đường, tắc tĩnh mạch võng mạch bẩm sinh, chấn thương, tổn thương hoàng điểm hình đĩa, u hắc tố ác tính ở màng mạch, chảy máu dưới màng nhện. Bệnh Benson (Asteroid hyalitis) có đặc điểm là đục dịch kính màu vàng, nhỏ, có chứa xà phòng canxi (palmitat hoặc stearat). Bệnh này là loạn dưỡng dịch kính có thể xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường, song cũng thường thấy ở bệnh nhân không có bệnh mắt. Đục dịch kính cũng có thể xảy ra trong thoái hóa dạng tinh bột tiên phát. Trong sarcoma tế bào lưới và blastoma võng mạc có thể thấy tế bào u trôi lềnh bềnh trong dịch kính. Cắt bỏ dịch kính, một tiến bộ có ý nghĩa nhất trong điều trị bệnh dịch kính, được dùng để làm mất đục dịch kính và làm giảm hoặc ngăn ngừa co kéo dịch kính - võng mạc. Sinh thiết dịch kính có thể có ích cho việc xác định chẩn đoán khi nghi thoái hóa dạng tinh bột hoặc khối u sarcoma tế bào lưới.

VÕNG MẠC Bệnh mạch máu võng mạc có tiềm năng gây mù lòa và có thể kết hợp với nhiều bệnh lý y học cơ bản. Mức độ nặng của biến đổi động mạch trong bệnh võng mạc do tăng huyết áp chẳng hạn có tương quan mật thiết với mức tăng huyết áp hệ thống. Độ I chỉ thấy động mạch mỏng đi vừa phải và phản xạ - động mạch hình sợi bạc. Độ II có đặc điểm là có khuyết tật chỗ giao tiếp động - tĩnh mạch, xuất tiết nhiều và xuất huyết dạng mảnh vụn. Độ III bao gồm phù võng mạc, xuất huyết, các vết như bông len, cái này do thiếu máu cục bộ ở các lớp sợi thần kinh; độ IV gồm các dấu hiệu của độ III cộng với phù gai, nhiều khi với sao hoàng điểm do xuất tiết nhiều.

Các vết bông len là dấu hiệu xác nhận tăng huyết áp ác tính, song còn thấy trong bệnh thiếu máu, bệnh bạch cầu, bệnh chất tạo keo mạch máu, rối loạn protein huyết, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và đái tháo đường. Dây là tổn thương mắt hay gặp nhất trong hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (SIDA); những biểu hiện khác ở võng mạc của SIDA bao gồm viêm võng mạc do cytomegalovirus và viêm quanh tĩnh mạch võng mạc.

Bệnh võng mạc do đái tháo đường được phân loại thành hai nhóm: (1) bệnh võng mạc cơ sở có đặc điểm là phình động mạch nhỏ, xuất huyết, vết bông len, xuất tiết nhiều, nối tắt các mạch máu nhỏ bên trong võng mạc, chảy máu tĩnh mạch, (2) bệnh võng

mạc tăng sản đặc trưng bởi nhiều mạch máu mới, phù hoàng điểm, thường dẫn tới giảm thị lực xuống tới 20/200 hoặc xấu hơn. Làm đông bằng ánh sáng toàn bộ võng mạc có lợi cho việc làm chậm mù lòa ở những bệnh nhân này.

Mù vĩnh viễn có thể là kết quả tắc động mạch võng mạc trung tâm (Central Retinal Artery - CRA). Khám đáy mắt thấy dòng máu trong các tĩnh mạch bị cắt thành nhiều đoạn như toa tàu chở hàng, võng mạc đục trắng như sữa và vết đỏ màu anh đào ở trung tâm do nhìn thấy mạch máu của màng mạch (hình A4-2). Tắc CRA là trường hợp cần cấp cứu nhãn khoa, chọc thủy dịch để làm hạ nhãn áp là phương pháp tốt nhất để làm tăng dòng máu. Phải nhi ngờ tắc CRA khi có xơ vữa ở động mạch cảnh cùng bên, động mạch chủ, hoặc tim. Những nguyên nhân tắc CRA khác bao gồm viêm động mạch (thái dương) tế bào khổng lồ, xơ cứng động mạch, bệnh chất tạo keo mạch máu và tình trạng đông nhớt quá mức. Mờ chốc lát một bên mắt (chứng thoáng mù) có thể báo hiệu trước tắc CRA và (hoặc) đột quị sắp xảy đến. Những bệnh nhân có triệu chứng này cần được chú ý cấp cứu (xem chương 343 và 352).

Bệnh tĩnh mạch võng mạc cũng có thể đe dọa thị giác. Tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc (Hình A4-3) và các nhánh (thông thường trong cao huyết áp) và bệnh võng mạc ứ đọng tĩnh mạch áp lực thấp do tưới máu võng mạc bị rối loạn có thể xảy ra trong bệnh tắc mạch cảnh, bệnh mất mạch, chứng globulin cao phân tử huyết và chứng đa hồng cầu.

Bệnh đông máu hệ thống (chứng giảm tiểu cầu, và bệnh đông máu nội mạch rải rác) cũng có thể gây chảy máu võng mạc hoặc đông máu ở các mao mạch ở màng mạch dưới hoàng điểm, đôi khi kết hợp với chảy máu màng mạch và bong võng mạc. Bệnh nhân than phiền nhìn mờ do mất thị giác từng ổ (ám điểm). Hiếm gặp bất thường mạch máu ở võng mạc. Chúng bao gồm bệnh giãn mao mạch (bệnh Coat), bệnh u mạch máu võng mạc (bệnh Von Hippel, chương 351) và phình động - tĩnh mạch hình vòng (hội chứng Wyburn - Mason).

Ngoài những tổn thương mạch máu trông thấy, những thay đổi ở võng mạc cũng có thể làm rối loạn thị giác. Quan trọng nhất là bong hoặc rách võng mạc. Thoái hóa võng mạc có thể có nhiều dạng:

Thoái hóa võng mạc Thoái hóa lớp nhận cảm ngoài và biểu mô sắc tố gần kề xảy ra như một nét di truyền trong viêm võng mạc sắc tố. Bệnh diễn ra với mất thị giác về đêm, sau đó suy giảm thị giác ngoại biên và có thể cả trung tâm. Những rối loạn đa hệ thống bao gồm thoái hóa võng mạc là do chứng vô betalipoprotein huyết (hội chứng Bassen - Kornzweig - chương 355), chứng nhiễm lipofuscin nơ ron thần kinh (bệnh Batten - Mayou, chương 350), bệnh Refsum (chương 355) và hội chứng Kearns - Sayre (chương 357).

Thoái hóa màng Bruch Màng Bruch nâng đỡ lớp biểu mô sắc tố kề sát các tế bào gậy và tế bào nón. Thoái hóa đưa đến hậu quả có những vết rạn hình dạng mạch máu kéo dài từ đĩa đến xích đạo. Vết rạn hình mạch máu chứng tỏ có sự kết hợp với thoái hóa rộng, lôi cuốn cả các mô đàn hồi ở chỗ khác như xảy ra trong giả u vàng đàn hồi, bệnh Paget, ngộ độc chì, tăng phosphat huyết gia đình.

Thoái hóa các lớp ngoài của võng mạc Có thể là tác dụng phụ độc của các thuốc nhóm phenothiazin. Vì các thuốc này tiếp hợp với melanin của lớp sắc tố, vậy nên dùng với liều thấp nhất. Nên thử thị trường trung tâm cứ 3 tháng một lần với các vật đỏ và trắng đối với bệnh nhân điều trị kéo dài bằng các thuốc này.

Thoái hóa các lớp trong của võng mạc Có thể xảy ra như một tác dụng độc phụ của chloroquin hoặc hydroxychloroquin.

MÀNG MẠCH Các bệnh ảnh hưởng đến màng mạch hiếm gặp và được bàn đến trong "*Sổ tay chẩn đoán và điều trị mắt*".

ĐĨA THỊ Đĩa thị bị nhô lên hoặc phồng lên khi phù đĩa thị (hình A4-4), viêm đĩa thị, đĩa thị thể kính (hình A4-5), thâm nhiễm các tế bào ác tính vào đầu dây thần kinh thị giác và nhiều bệnh khác nữa.

Phù đĩa thị là do phù sợi trục và ứ đọng huyết tương ở sợi trục vì tăng dịch não tủy, sẽ chèn ép lên khoảng dưới màng nhện quanh thần kinh thị giác. Thoạt đầu thị lực bị ảnh hưởng tối thiểu, chỉ có nhìn mờ thoáng qua, co hẹp thị trường và các điểm mù to ra (hình 13 - 1C). Thay đổi ở mạch máu, nghĩa là xung huyết, ứ huyết tĩnh mạch và xuất huyết là những hiện tượng thứ phát trong phù đĩa thị. Qui tắc phổ biến là khi tĩnh mạch đập tự phát trên đĩa thị chứng tỏ rằng áp lực dịch não tủy không cao. Thuật ngữ *giả phù gai thị* đồng nghĩa với đĩa thị nhô lên do di truyền thứ phát bởi mô dạng thể kính hoặc viễn thị.

Viêm gai thị là thuật ngữ phù đĩa thị kết hợp với viêm thần kinh thị giác và kèm theo mù sớm. Viêm đĩa thị có thể xảy ra cùng với viêm thần kinh thị giác mất myelin (bệnh xơ cứng rải rác, viêm tủy sống-thần kinh thị giác), thoái hóa (bệnh thần kinh thị giác Leber), thâm nhiễm tế bào ác tính hoặc rối loạn mạch máu của đầu dây thần kinh. Điều quan trọng là phải phân biệt bệnh này với *viêm dây thần kinh thị giác hậu nhãn cầu* có đặc điểm là tổn thương thần kinh mất myelin, trước hết chỉ rõ đáy mắt hoặc đĩa thị bình thường. Viêm thần kinh thị giác hậu nhãn cầu gây mù và khuyết tật co đồng tử khi phản xạ với ánh sáng. So sánh đáp ứng trực tiếp của đồng tử với ánh sáng của mỗi mắt với đáp ứng gián tiếp (đáp ứng đồng cảm) là quan trọng để khu trú bên khuyết tật hướng tâm. Để xác định, đôi khi cần làm thử nghiệm chùm ánh sáng nhấp nháy. Đồng tử Marcus Gunn là đồng tử thấy co tốt hơn khi đáp ứng gián tiếp so với đáp ứng ánh sáng trực tiếp.

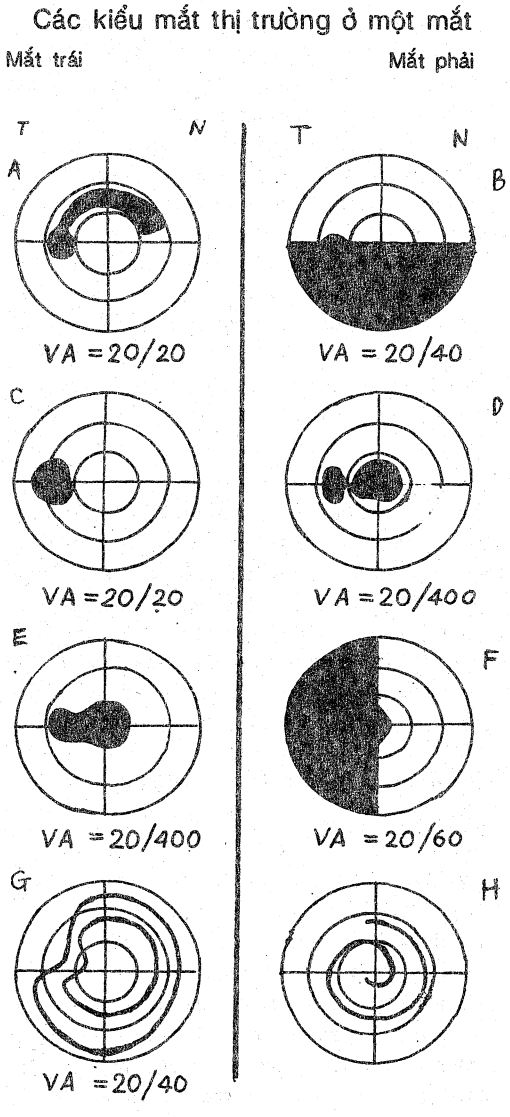
Phải phân biệt viêm dây thần kinh thị giác hậu nhãn cầu với mù do hysteria (nhìn hình nổi nguyên vẹn, không có khuyết tật đồng tử hướng tâm). Tiểu sử chấn thương, lạm dụng thuốc, tiếp xúc với độc chất, nghiện rượu là điểm quan trọng đối với chẩn đoán. Ở người trẻ có viêm thần kinh thị giác không rõ nguyên nhân (viêm gai thị hoặc nhãn cầu), nguy cơ phát triển xơ cứng rải rác vào khoảng 30-40% (chương 348). Mặt khác ở bệnh nhân cao tuổi, nguyên nhân mất thị lực thông thường và khuyết tật thị trường lại là nhồi máu thần kinh thị giác (thiếu máu cục bộ thần kinh thị giác phía trước, xem hình A4-6), do viêm động mạch (thái dương) tế bào khổng lồ; xơ cứng động mạch không viêm, hoặc tắc lưu thông thể mi sau.

Dĩa thị nhợt nhạt (hình A4-7) là di chứng của hầu hết tổn thương thần kinh thị giác và có ba nguyên nhân được công nhận: (1) teo thần kinh thị giác di truyền - gia đình (hình A4-7); (2) - teo thần kinh thị giác nguyên phát làm hoại tử tế bào hạch võng và sợi trục; (3) teo thần kinh thị giác thứ phát tiếp sau viêm gai thị và phù gai thị mạn tính.

ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN THỊ GIÁC TRUNG ƯƠNG

Rối loạn thị giác có thể gây ra do khuyết tật ở võng mạc, thần kinh thị giác, giao thoa đường dẫn truyền thị giác, nhân gối bên, đường gối - khe ngựa, vỏ não khía ở thùy chẩm. Tổn thương võng mạc gây ra ám điểm hình vòng cung được xác định, những ốc đảo của thị giác bị rối loạn trong thị trường hướng trực

Hình 13-1. Các loại mất thị trường ở mắt trái A- ám điểm trên hình vòng cung (khuyết tật bó sợi thần kinh dưới); B- Khuyết thị trường dưới theo đường kinh ngang (khuyết tật bó sợi thần kinh trên); C- Điểm mù to lên ở mắt trái. D- ám điểm trung tâm, điểm mù bình thường; E- Ám điểm trung tâm manh; F- Bán manh phía thái dương theo đường kinh dọc song bao gồm cả thị giác trung tâm. G- Co hẹp toàn bộ thị trường với cả hai biểu đồ điểm đẳng thị lực; H- Khuyết thị trường với một biểu đồ điểm đẳng thị trường "xoắn ốc". (theo Wray, 1985)

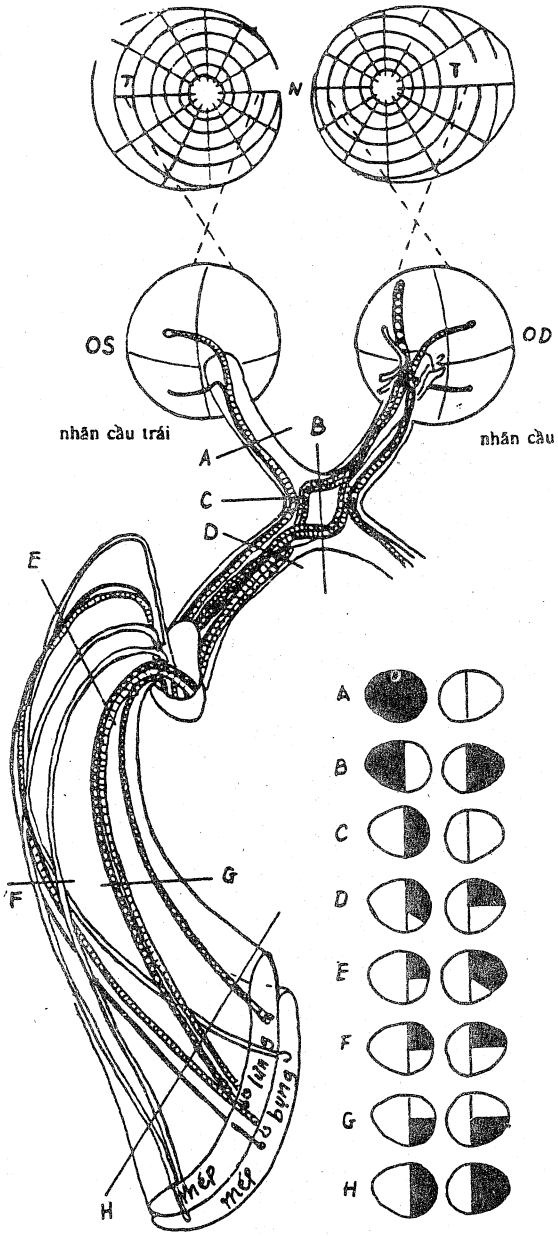


tiếp hoặc phát triển ra từ điểm mù (hình 13-1A). Khuyết tật hình vòng cung (bó sợi thần kinh) có giới hạn rõ rệt ở đường kính ngang và khi lan rộng sẽ gây ra khuyết tật về chiều cao (hình 13-1B). Tổn thương ở bó dĩa - hoàng điểm phục vụ cho cố định thị giác) (hình 13-1D) hoặc trung tâm liền với điểm mù (bao gồm cả điểm cố định và điểm mù) (hình 13-1E). Các ám điểm trung tâm nhỏ trong bệnh hoàng điểm gây ra thị giác méo mó đặc biệt với các đường thẳng (chứng trông loạn hình thể) phân biệt một tổn thương hoàng điểm với tổn thương thần kinh thị giác. Một ám điểm trung tâm liền với điểm mù (hình 13-1E) là một dấu hiệu đặc thù và thông thường của bệnh thần kinh thị giác do tổn thương chèn ép (phồng động mạch, khối u), bên trong (mất myelin, thâm nhiễm, thoái hóa) và đôi khi bên ngoài. Tình trạng ngộ độc (rượu methylic, quinin, và một số thuốc phenothiazin an thần), và rối loạn dinh dưỡng (giảm thị lực do thuốc lá, rượu) có đặc điểm là ám điểm trung tâm hoặc trung tâm liền với điểm mù đối xứng hai bên. Sự co hẹp tiến dần ra toàn thể các đường đồng cảm ngoại biên trong khi thị giác trung tâm vẫn duy trì (hình 3-16) có thể xảy ra do khối u chèn ép vòng quanh, chẳng hạn u màng não quanh vỏ thần kinh thị giác

Co hẹp hình xoắn ốc không thực thể (hysteria, giả vờ) (hình 13.1H) hoặc thị trường hình ống tồn tại dai dẳng mặc dù khoảng cách được thử nghiệm. Ở các khuyết tật thực thể, mất vòng ngoài của thị trường mở rộng theo kiểu sinh lý bởi khoảng cách giữa mắt và vật thử nghiệm tăng lên. Bán manh là mù một nửa thị trường. Chỗ khuyết có giới hạn rõ ràng sắp xếp theo đường kính dọc (hình 13-1F, 13-2B và 13-2C). Bán manh thái dương hai bên (hình 13-2B) chỉ rõ tổn thương ở các sợi vống mạc bắt chéo của giao thoa thị giác và thường do chèn ép vào giao thoa thị giác (khối u tuyến yên, u sọ hầu, u màng não của phên chắn hố yên, phình động mạch trên hố của vòng tròn Willis.

Bán manh đồng danh (mất thị giác ở nửa bên tương ứng của thị trường)(hình 13-2D tới H) nghĩa là một tổn thương của đường dẫn truyền ở phía sau giao thoa thị giác và nếu hoàn toàn thì thông tin cũng không có gì hơn. Bán manh đồng danh không hoàn toàn có giá trị khu trú nhiều hơn: nếu khuyết thị trường ở hai mặt giống nhau (thích hợp), là tổn thương ở vỏ não khe; nếu không thích hợp, là các sợi trên đường thị giác hoặc nhân gối hoặc những

Hình 13-2. Đồ thị giải phẫu học các sợi thần kinh của đường dẫn truyền thị giác từ võng mạc tới vỏ não chẩm. Tác dụng đến thị trường do tổn thương ở những điểm khác nhau dọc theo đường dẫn truyền thị giác được chỉ ra ở bên phải. A- mù hoàn toàn mắt trái; B- bán manh thái dương hai bên; C- bán manh mũi (trong) mắt trái; D và E: Mù phải đồng danh không hợp nhau; F và G: Bán manh phần tư đồng danh trên và dưới ở mắt phải; H- Mù phải đồng danh hoàn toàn- Hỗ trợ của Donaldson (theo Wray, 1985)



sợi tỏa ra ở thùy đỉnh hoặc thùy thái dương có liên quan.

Trong các tổn thương đường thị giác bán manh đồng danh không thích hợp là đặc điểm. Tổn thương mạn tính kèm theo một khuyết tật đồng tử hướng tâm và teo một dải ngang thần kinh thị giác ở mắt bên kia. Trong các tổn thương sau gối (hình 13 - 2B) phản xạ đồng tử bình thường. Các sợi ở phần tư dưới của võng mạc lan rộng ra thùy thái dương theo một khoảng dài khác nhau; do đó tổn thương thùy này có thể kèm theo khuyết thị trường đồng danh ở phần tử trên (hình 13 - 2E - F). Tổn thương thùy đỉnh có thể ảnh hưởng tới các phần tử dưới hơn là các phần tử trên (hình 13 - 2G) hoặc gây ra khuyết bán manh hoàn toàn do không chú ý, kết quả là bán manh đồng danh hoàn toàn kèm theo nứt các thớ hoàng điểm nếu toàn bộ vỏ não khe bị phá hủy ở một bên (hình 13 - 2H). Hoàng điểm thoái hóa là do cố định không tốt. Bán manh đồng danh hai bên thường là do tổn thương do thiếu máu cục bộ hai bên vùng vỏ não thị giác do các động mạch não sau cung cấp máu. Có thể kết quả là mù vĩnh viễn do vỏ não, và những bệnh nhân này có thể có *hội chứng Anton*: mù hai bên, phủ nhận mù, phản xạ đồng tử bình thường, nhồi máu chẩm - đỉnh hai bên.

Những rối loạn khác của thị giác trung tâm bao gồm những loại méo mó khác nhau trong đó nhìn vật hóa nhỏ, nhìn vật hóa to hoặc lệch, Khi có ở cả hai bên, hiện tượng này gợi lên bệnh lý ở thùy thái dương, trong đó các rối loạn có chiều hướng xảy ra từng cơn và có thể kèm theo ảo giác thị giác phức hợp, hoặc những biểu hiện khác của động kinh thùy thái dương (chương 342).

Bổ sung cho khám thị trường, các kỹ thuật điện sinh lý có giá trị phân tích các tổn thương đường dẫn truyền thị giác trước - đặc biệt điện đồ võng mạc nhấp nháy, điện đồ võng mạc mẫu và mẫu đáp ứng kích thích thị giác khêu gợi (xem chương 341). Điện đồ võng mạc đo chuỗi các đáp ứng điện theo từng mức độ ở mỗi lớp của võng mạc và có thể phát hiện bệnh võng mạc trước khi có rõ ràng những thay đổi khi soi đáy mắt, chẳng hạn trong viêm võng mạc sắc tố. Tuy nhiên, điện đồ võng mạc bình thường trong các bệnh lý ở tế bào hạch của võng mạc và ở các đường dẫn truyền thị giác hướng tâm. Mẫu đáp ứng kích thích thị giác khêu gợi được dùng để ghi lại hoạt động của tế bào hạch. Hoạt động này bị rối loạn hoặc không có trong các rối loạn thị thần kinh thứ phát của mất tế bào hạch trước đây (teo thị thần kinh Leber, mất myelin). Mẫu đáp ứng khêu gợi là một đáp ứng trội của hoàng điểm ghi được ở cực chẩm của vỏ não (chương 341). Khi không có bệnh võng mạc, nó đánh giá trước hết đường dẫn truyền thị giác trước và đặc biệt thần kinh thị giác. Mẫu đáp ứng khêu gợi có ích cho xác định chẩn đoán xơ cứng rải rác bằng cách cung cấp dấu hiệu khách quan của một tổn thương thị giác thần kinh ngay cả khi không có các dấu hiệu lâm sàng khác về rối loạn thị giác (chương 348).

RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG MẮT

GIẢI PHẪU HỌC CÁC VẬN ĐỘNG MẮT: CÁC DÂY THẦN KINH SỐ III, IV VÀ VI VÀ SỰ TIẾP NỐI VỚI TRUNG ƯƠNG

Các dây thần kinh sọ não số III, IV và VI điều khiển các cơ mắt. Dây số III (phức hợp nhân) nằm ở một bên đường giữa thuộc não giữa mũi tàu. Nó chi phối năm cơ ngoài nhãn cầu kể cả cơ nâng mi trên, chứa đựng các nơron phó giao cảm (nhân Edinger - Westphal) dàn xếp việc co đồng tử và điều tiết. Các nhóm nơron vận động dưới nhân chi phối các cơ mắt khác bên về giải phẫu trong phức hợp. Nhóm chi phối cơ thẳng trong, cơ chéo dưới, cơ thẳng dưới đều cùng bên với mắt mà nó được chi phối. Nhân nhỏ chi phối cơ thẳng trên ở khác bên với các cơ khác của mắt bên đó. Cơ nâng mi trên được phân bố thần kinh bởi một nhóm tế bào trung ương. Các nơron vận động của dây thần kinh số IV nối tiếp với phức hợp vận nhãn lớn hơn. Nhân dây thần kinh số IV trái phân bố thần kinh cho cơ chéo phải trên và ngược lại. Các nơron của dây thần kinh số VI chi phối thần kinh cơ thẳng ngoài cùng bên, nằm ở nhân của dây số IV cầu đuôi. Cả ba dây thần kinh vận nhãn sau khi rời thân não, đều đi qua xoang hang và đi vào hố mắt qua khe hố mắt trên. Nhìn chính xác bằng hai mắt thực hiện nhờ kết hợp các cơ mắt riêng biệt, nối hai mắt lại với nhau.

Các vận động mắt phối hợp được kiểm soát bởi các trung tâm nhìn cố định trên nhân và những liên hệ giữa chúng. Về mặt chức năng, có năm hệ thống trên nhân khác nhau để nhìn cố định: *nhìn nhanh, nhìn theo, nhìn nghiêng, cố định vị trí* và *tiền đình.* Vận động *nhìn nhanh* cùng bên bắt nguồn từ vùng vỏ bên kia ở trán (vùng 8) trừ các vận động do hố khởi xướng diễn ra để đáp ứng các kích thích thị giác xuất hiện ở vùng đỉnh - chẩm: Các trung tâm

kiểm soát trán và chẩm này phóng chiếu hai bên tới các trung tâm trên nhân ở thân não, chức năng của nó cũng được điều chỉnh bởi dòng vào từ tiểu não và phức hợp tiền đình. Tổ chức lưới cạnh giữa cầu tác động như một trung tâm thân não để phối hợp các vận động nhìn nhanh. Phân bố thần kinh đồng thời của một cơ thẳng giữa và cơ thẳng bên đối diện, khi nhìn ngang, được dàn xếp thông qua bó dọc ngang nối một nhân của dây số VI với nhân nhỏ của cơ thẳng giữa bên kia nằm trong phức hợp vận nhãn. Vỏ não hại bên truyền vào tổ chức lưới cạnh giữa cầu là cần thiết để khởi đầu các nhìn nhanh theo chiều dọc. Tổ chức lưới cạnh giữa cầu truyền các tín hiệu lên thân não đến trung tâm nhìn cố định dọc trên nhân - nhân kẽ ở mỏ của bó dọc - giữa nằm ở não giữa.

Trung tâm vỏ não để *nhìn theo* nhẹ nhàng hoặc vận động theo rối của mắt nằm ở vùng chẩm - đỉnh. Việc kiểm soát ở cùng bên, nghĩa là vùng chẩm-đỉnh phải kiểm soát nhìn theo nhẹ nhàng sang phải. Việc kiểm soát vận động *nhìn nghiêng* ít được hiểu rõ hơn, song được biết là các nơron nhìn nghiêng khu trú ở tổ chức lưới não giữa bao quanh phức hợp vận nhãn. Chúng phóng chiếu lên các nơron vận động của cơ thẳng giữa.

Một trung tâm thân não gọi là hợp nhất nơron chịu trách nhiệm *cố định vị trí* (nhìn chằm chằm). Trung tâm này chuyển các tín hiệu tốc độ mắt thành tín hiệu vị trí mắt. Các nơ ron có tính chất năng động này kéo dài từ cầu đuôi tới nhân của dân thần kinh số VI.

Việc phối hợp vận động của mắt đáp ứng lại những thay đổi sức hút và gia tốc được dàn xếp bởi *hệ thống tiền đình* (phản xạ tiền đình - mắt) (xem chương 14 và 21). Song thị phát triển nếu việc phối hợp hai mắt bị rối loạn vì lúc đó hình ảnh phân tán (không tương ứng) trên hai võng mạc trong bệnh *lác bẩm sinh* hoặc lác, mất cân bằng phối hợp các cơ đưa đến kết quả hai mắt xếp hàng không đều (lác không liệt), có thể làm mất trong não một hình ảnh. Thị lực bị giảm khi mắt không cố định gọi là *giảm thị lực do lác ẩn.* Trong *lác liệt*, song thị là do liệt một cơ mắt, thường là thứ phát sau một tổn thương ở các dây thần kinh sọ não số III, IV hoặc VI.

CƠ MẮT VÀ LIỆT NHÌN CỐ ĐỊNH

Có ba kiểu liệt các cơ ngoài nhãn cầu: (1) liệt một cơ riêng biệt; (2) liệt động tác phối hợp (nhìn cố định) và (3) liệt nhãn cầu phối hợp với liệt nhìn cố định.

Liệt các cơ mắt riêng biệt

Tổn thương riêng các dây thần kinh sọ não số III, IV và VI đưa đến những rối loạn lâm sàng đặc biệt. Tổn thương toàn bộ dây số III gây sụp mi (liệt cơ nâng mi trên) và mất khả năng đưa mắt lên trên, xuống dưới hoặc vào trong. Lác phân kỳ do tác động của cơ thẳng bên mất đối trọng; đồng tử bị giãn và không phản ứng (liệt mống mắt) và liệt điều tiết (liệt nhãn cầu). Khi chỉ có liệt các cơ mống mắt và thể mi, mới gọi là liệt nhãn trong. Tổn thương dây số IV (liệt chéo trên) đưa đến kết quả lồi mắt và không nhìn xuống cố định được khi mắt liếc vào trong. Song thị điều chỉnh bằng đầu nghiêng về bên vai đối diện, gây ra vận bù trừ ở bên mắt đối diện không bị tổn thương.

Liệt dây số VI đưa đến hậu quả liệt dạng và lác hội tụ, do cơ thẳng giữa tác động không đối trọng. Khi liệt dây số VI không hoàn toàn, bệnh nhân có thể quay đầu về phía cơ liệt để khắc phục song thị bằng cách bù trừ liệt cơ thẳng bên. Các dấu hiệu nói trên có thể xảy ra với nhiều mức độ khác nhau tùy theo mức độ nặng nhẹ và vị trí của một hay nhiều tổn thương.

Liệt nhìn cố định phối hợp

Thuật ngữ nhìn cố định phối hợp liên quan tới vận động đồng thời hai mắt theo cùng một hướng. Tổn thương cấp tính ở một bên thùy trán, như gặp trong nhồi máu, có thể gây liệt thoáng qua nhìn cố định ngang bên đối diện tùy ý, nhưng vẫn còn đầy đủ loạt vận động của nhãn cầu gây ra do thao tác đầu búp bê hoặc xoay đầu thụ động, hoặc bằng một kích thích nhiệt (chương 21). Một tổn thương đuôi tổ chức lưới cạnh giữa cầu, nơi nhân của dây thần kinh số VI gây ra liệt nhìn cố định vĩnh viễn đối với cùng bên và không có vận động phản xạ mắt - não. Tổn thương bó dọc - giữa ở não giữa mỏ và (hoặc) tổn thương mép sau gây ra liệt trên nhân của nhìn cố định phối hợp lên trên và phân ly các đồng tử gần ánh sáng (đồng tử đáp ứng chậm chạp với ánh sáng song co lại nhanh khi nhìn gần hoặc điều tiết). Thỉnh thoảng cũng thấy liệt qui tụ. Nhóm dấu hiệu này gọi là hội chứng Parinaud thấy trong khối u vùng tuyến tùng và đôi khi cùng với nhồi máu, xơ cứng rải rác và (hoặc) úng não thủy. Liệt riêng biệt nhìn

cố định xuống dưới hiếm gặp. Nó xảy ra thường là do tắc một động mạch đi vào đường giữa và nhồi máu hai bên não giữa. Khi có rối loạn thoái hóa ngoại tháp tiến dần, chẳng hạn múa vờn Huntington và liệt trên nhân, vận động nhãn cầu có thể giới hạn ở mọi hướng, nhất là lên trên (chương 350).

Liệt nhìn cố định phối hợp với liệt cơ nhãn cầu

Phối hợp liệt nhìn cố định và liệt cơ nhãn cầu thường là dấu hiệu của bệnh não giữa hoặc cầu não. Tổn thương cầu não về sau ảnh hưởng đến nhân của dây số VI có thể gây ra liệt nhìn nhanh cùng bên và liệt dây số VI. Liệt bó dọc giữa (liệt nhãn cầu liên nhân) cản trở nhìn cố định giữa bằng những cách khác nhau. Tổn thương một bên do nhồi máu hoặc mất myelin bó dọc giữa sẽ làm mở mắt không hoàn toàn. Chứng này có thể thấy như là liệt hoàn toàn cùng với không khép được mắt quá đường giữa, hoặc như liệt nhẹ dưới mức lâm sàng, có đặc điểm là giảm tốc độ khép nhìn nhanh (khép chậm). Ở mắt đối diện với tổn thương bó dọc giữa, bất thường chủ yếu là rung giật nhãn cầu: rung giật nhãn cầu do kích thích kết hợp với mở kèm theo lệch hướng tâm chậm với đường giữa tiếp theo bằng nhìn ngang điều chỉnh nhanh. *Lệch nghiêng*, hai mắt xếp hàng dọc sai thường kèm theo liệt nhãn cầu liên nhân. Mắt cao hơn (lác đứng trên) cùng bên với bên tổn thương. Liệt nhãn cầu hai bên liên nhân do mất myelin, khối u, nhồi máu hoặc dị tật động tĩnh mạch gây ra hội chứng vận động nhãn cầu đầy đủ hơn với đặc điểm khép mắt yếu hai bên, rung giật nhãn cầu khi mở mắt hai bên và vận động mắt dọc, tiền đình và nhìn theo bị rối loạn. Rối loạn khả năng duy trì nhìn cố định dọc kết hợp với rung giật nhãn cầu lên trên khi nhìn lên và xuống dưới (nhìn cố định có kích thích) khi nhìn xuống dưới. Qui tụ có thể bị rối loạn trong tổn thương bó dọc giữa ngang não giữa mỏ.

RUNG GIẬT NHÃN CẦU VÀ NHỮNG THỰC THỂ KHÁC GIỐNG NHƯ RUNG GIẬT NHÃN CẦU

Rung giật nhãn cầu là cử động đung đưa mắt lặp đi lặp lại. Thuật ngữ bao gồm hai loại vận động: *rung giật đu đưa quả lắc* giao động hình sin nhẹ, và *rung giật nhịp nhàng*, luân phiên các giai đoạn trôi chậm và điều chỉnh nhanh. Người bình thường có rung giật nhãn cầu để đáp ứng các kích thích tiền đình và ánh sáng động. Xác định nguyên nhân rung giật nhãn cầu đòi hỏi những thông tin về tiền sử (đặc biệt dùng thuốc, rượu) và đánh giá đầy đủ vận động của mắt.

Rung giật nhãn cầu bệnh lý là do những rối loạn các cơ chế duy trì cố định. Các hệ thống tiền đình, vận động mắt, và nhìn theo, mỗi cái tác động để giữ cho các hình ảnh lưu vững trên võng mạc và nơron hợp nhất khiến cho chủ thể có thể giữ các vị trí nhìn cố định lệch tâm. Rối loạn các hệ thống này tạo ra rung giật nhãn cầu. Dưới đây sẽ bàn về các loại rung giật nhãn cầu quan trọng nhất.

RUNG GIẬT NHÃN CẦU BẨM SINH Rung giật nhãn cầu đung đưa ngang kéo dài hoặc rung giật nhịp nhàng là đặc trưng. Thỉnh thoảng rung giật nhãn cầu bẩm sinh kèm theo những bất thường trên đường dẫn truyền thị giác và thị giác bị rối loạn. Cơ chế và vị trí của bất thường còn chưa biết.

RUNG GIẬT NHÃN CẦU MÊ DẠO - TIỀN DÌNH

Bệnh của bộ máy tiền đình gây ra các pha lệch chậm với tốc độ hằng định cùng với các pha nhanh, cho nên tạo ra rung giật nhãn cầu nhịp nhàng "răng cưa" (xin xem thêm chương 14). Lệch pha chậm theo một hướng như thế phản ánh sự mất cân bằng trong hoạt động trương lực nơron của nhân tiền đình. Nếu xảy ra ở ống bán khuyên chẳng hạn thì sẽ có lệch chậm hai mắt về phía tổn thương, tiếp theo là động tác điều chỉnh nhanh theo hướng khác với bên tổn thương. Điều bất thường là lệch chậm về một bên, song theo qui ước bên rung giật nhãn cầu được chỉ bởi hướng của pha điều chỉnh nhanh. Sự mất cân bằng này của trương lực tiền đình thường gây ra *chóng mặt và chứng nhìn giao động* (ảo giác môi trường xung quanh vận động). Trong bệnh tiền đình ngoại vi, vì gần như bao giờ nhiều ống mê đạo cũng bị mất cân bằng là do đầu vào giữa các ống bán khuyên riêng biệt, cho nên rung giật nhãn cầu thường là loại hỗn hợp. Chẳng hạn trong *rung giật nhãn cầu bắt đầu theo tư thế*, thường gặp rung giật vặn - dọc hỗn hợp. Khi một bên mê đạo bị phá hủy, sẽ xảy rung giật vặn - ngang hỗn hợp. Rung giật nhãn cầu tiền đình ngoại vi mất đi khi cố định và tăng lên khi thay đổi tư thế của đầu. Khi có rối loạn các mối liên hệ tiền đình trung tâm do bệnh của một ống bán khuyên, sẽ gây ra mất cân bằng trung tâm giữa các đường vào của ống bán khuyên và đứt các đường liên lạc tiền đình đi lên hoặc tiểu não - tiền

đình. Rung giật nhãn cầu trung tâm tiền đình có thể là rung giật bắt chước do bệnh của một ống bán khuyên gây ra song thuần túy dọc hai bên (đánh xuống; đánh lên), rung giật vặn hoặc ngang có lẽ hay gặp hơn. Loại rung giật nhãn cầu này giữ đầu cố định không thay đổi mấy, nhưng khi thay đổi tư thế của đầu thì lại gây ra hoặc tăng lên (chương 14). Cả ba hình thái rung giật nhãn cầu mê đạo - tiền đình đều có tầm quan trọng trên lâm sàng, do giá trị khu trú giải phẫu của chúng, đó là rung giật đánh lên trên, đánh xuống dưới và ngang (đánh sang bên).

Rung giật đánh xuống dưới thường có ở tư thế đầu tiên và tăng lên khi nhìn cố định một bên. Nó xảy ra khi có những bất thường ở hố sau như dị tật Arnold - Chiari, đáy lồng vào, xơ cứng rải rác, teo tiểu não, não úng thủy, rối loạn chuyển hóa, thất điều chu kỳ gia đình hoặc như là tác dụng phụ độc của thuốc chống co giật. *Rung giật đánh lên* ở tư thế đầu tiên xảy ra với những tổn thương khu trú giải phẫu ở thùy nhộng trước của tiểu não. Nó xảy ra với bệnh thân não lan tỏa (bệnh não Wernicke, viêm màng não, tác dụng phụ của thuốc). *Rung giật nguyên phát ngang* (đánh sang bên) thường do bệnh tiền đình ngoại biên và rất hiếm do khối u hố sau hoặc dị dạng Arnold - Chiari.

RUNG GIẬT NHÃN CẦU NHÌN CỐ ĐỊNH KÍCH THÍCH

Loại rung giật này gây ra do mất ở vào vị trí lệch tâm trong hố mắt. Nó bao hàm không giữ im được mắt ở vị trí mong muốn do khuyết tật của nơron hợp nhất ở thân não. Rung giật nhìn cố định kích thích không đối xứng kết hợp ngang xảy ra với bệnh tiểu não một bên và khối u góc cầu - tiểu não (u thần kinh thính giác). Một nguyên nhân thông thường là thuốc (an thần, chống co giật). Giật rung nhìn ngang cố định trong đó các pha nhanh khi nhắm mắt chậm hơn khi mở mắt (giật rung phân ly) là đặc điểm của liệt mắt liên nhân.

GIẬT RUNG QUI TỤ CO Vận động này được kích thích bằng thử nhìn ngước lên, có đặc điểm là nhắm mắt nhanh bên đối diện, cho nên qui tụ và co mắt lại. Thường thường kèm theo các dấu hiệu não giữa khác ở mặt lưng (hội chứng Parinaud).

GIẬT RUNG CHU KỲ LUÂN PHIÊN Trong bệnh này giật rung ngang xảy ra ở tư thế đầu tiên song đảo hướng theo chu kỳ, thường cứ 1 - 2 giây một lần. Rung giật nhìn cố định kích thích và đánh xuống có thể đi kèm. Nó xảy ra dưới dạng bẩm sinh cùng với những dị tật ở khớp sọ-cổ, trong bệnh xơ cứng rải rác và ngộ độc thuốc chống co giật. Baclofen thường làm mất rung giật nhãn cầu và chứng nhìn giao động mắc phải.

RUNG GIẬT BẬP BÊNH Mắt có những động tác luân phiên. Khi một mắt nâng lên và liếc vào thì mắt kia lại nhìn xuống và liếc ra ngoài. Giật rung bập bênh phản ảnh sự bất thường trong nhân lưới não giữa kể cả nhân kẽ Cajal. Nó xảy ra trong các khối u trên hố yên (u sọ - hầu), chấn thương đầu và hiếm gặp trong nhồi máu. Bán manh thái dương hai bên thường song song tồn tại.

NHỮNG THỰC THỂ KHÁC GIỐNG NHƯ RUNG GIẬT NHÃN CẦU

Nhiều rối loạn vận động giống như rung giật nhãn cầu. Các rối loạn đó gồm giật mạnh thành sóng dứt khoát (nhìn ngang nhanh, nhỏ khi đang nhìn cố định và ngược lại), cuồng động nhãn cầu (chứng nhìn giao động ngang), lác rung giật mắt (nhìn giao động nhanh lùi ra phía sau), giật rung cơ mắt trên cục bộ (vận động vặn dọc một mắt), bập bênh nhãn cầu (lệch xuống dưới nhanh cùng với lệch chậm lên trên), và nhìn chằm chằm như bóng bàn (lệch ngang có chu kỳ cứ vài giây lại thay đổi hướng). Leigh và Zee đã bàn chi tiết về những bệnh này.

Chương này bắt đầu bằng câu nói tương tự rằng con mắt là tấm gương phản chiếu sức khỏe của thân thể; nó gần với câu nói tương tự ít thụ động hơn rằng những rối loạn thị giác và vận động mắt thực tế là những lá cờ báo hiệu chẩn đoán và nếu nhận biết được thì chúng sẽ mở rộng đáng kể sự hiểu biết của thầy thuốc. Thầy thuốc nội khoa thực sự cảnh giác trước những tín hiệu mà mắt có thể cung cấp, không những phải biết mà còn phải đọc được các tín hiệu đó.

14. HOA MẮT VÀ CHÓNG MẶT

Hoa mắt là một dấu hiệu thông thường và đôi khi làm bực mình. Bệnh nhân dùng thuật ngữ này để tả về một loạt những cảm giác bao gồm những cái có vẻ thích hợp về mặt ngữ nghĩa (chẳng hạn: đầu óc quay cuồng, choáng váng, quay tròn, lảo đảo...) cũng như những cái có vẻ không thích hợp như nhìn mờ, mù, nhức đầu, ù tai, "như đi trên mây"... Hơn nữa, một số bệnh nhân bị rối loạn dáng đi thường mô tả vấn đề của mình là hoa mắt, choáng váng. Phải tìm hiểu tiền sử cẩn thận, điều này rất cần để xác định chính xác xem bệnh nhân muốn tả ý gì khi nói: "Thưa bác sĩ tôi bị hoa mắt".

Sau khi loại trừ những cảm giác đánh lừa như nhìn mờ "hoa mắt" thường có nghĩa là *choáng* (giống như những cảm giác trước khi ngất) hoặc chóng mặt (ảo giác về vận động của môi trường hoặc của thân thể). Trong những ví dụ khác, không một thuật ngữ nào mô tả đúng triệu chứng của bệnh nhân, và chỉ có thể giải thích đúng khi khám thần kinh phát hiện có co cứng, dấu hiệu bệnh Parkinson hoặc những rối loạn di chuyển khác là nguyên nhân gây than phiền: Về phương pháp có thể phân loại hoa mắt thành bốn loại: (1) choáng, (2) chóng mặt, (3) cảm giác hỗn loạn trong đầu và (4) rối loạn dáng đi.

CHOÁNG Choáng (ngất) là mất ý thức (bất tỉnh) thứ phát của thiếu máu não cục bộ; cụ thể hơn là thiếu máu cục bộ ở thân não (xem chương 2). Trước khi ngất thật sự, nhiều khi có dấu hiệu báo trước (choáng) phản ánh thiếu máu cục bộ ở mức chưa đủ để làm rối loạn ý thức. Chuyển đoạn của các triệu chứng được rập khuôn một cách hợp lý và bao gồm đầu óc quay cuồng, nhìn mờ tiến tới mù, hai chân nặng nề tăng dần lên tư thế lảo đảo. Các triệu chứng nặng lên cho đến mức bất tỉnh, hoặc thiếu máu cục bộ được điều chỉnh nhờ nằm xuống. Chóng mặt thật sự hầu như không bao giờ có ở tình trạng tiền ngất.

Nguyên nhân của choáng được mô tả ở chương 12 và bao gồm nhiều nguyên nhân làm giảm hiệu suất của tim, hạ huyết áp tư thế (thẳng đứng) và những hiện tượng tương tự thiểu năng cột sống - đáy và động kinh.

CHÓNG MẶT Chóng mặt là một ảo giác vận động của bản thân hoặc của môi trường, thông thường là cảm giác quay và do rối loạn trong hệ tiền đình. Cơ quan cuối cùng của hệ thống này nằm trong mê đạo xương của tai trong, có ba ống bán khuyên và bộ máy thạch nhĩ (túi nhỏ và túi bầu dục) ở mỗi bên. Các ống biến đổi năng lượng của gia tốc góc còn các thạch nhĩ biến đổi năng lượng của gia tốc đường thẳng và các lực hấp dẫn tĩnh, nó cung cấp cảm giác về vị trí của đầu trong không gian. Đầu ra của các cơ quan tận cùng được chuyển đến nhân tiền đình ở thân não qua dây thần kinh sọ não số VIII. Những phóng chiếu chính từ nhân tiền đình đến nhân của các dây số III, IV, và VI; cột lưng, vỏ não và tiểu não. Phản xạ tiền đình - mắt phục vụ cho duy trì sự ổn định thị giác trong khi đầu vận động và tùy thuộc những phóng chiếu trực tiếp từ nhân tiền đình tới nhân của dây số VI ở cầu và qua bó dọc - giữa tới nhân của dây số III và số IV ở não giữa. Những liên hệ này giải thích rung giật nhãn cầu (giao động đung đưa mắt), một triệu chứng đi kèm gần như không thay đổi của rối loạn chức năng tiền đình. Đường dẫn truyền tiền đình - lưng giúp duy trì sự ổn định tư thế. Phóng chiếu tới vỏ não qua đồi thị, làm cho ta biết nhận thức được vị trí và vận động của đầu. Các dây thần kinh tiền đình và các nhân phóng chiếu tới những vùng của tiểu não (trước hết là thùy nhung tiểu não và hạch) điều chỉnh phản xạ tiền đình - mắt.

Hệ tiền đình là một trong ba hệ cảm giác bảo đảm thêm cho việc định hướng không gian và tư thế; Hai hệ khác là hệ thị giác (võng mạc tới vỏ não chẩm) và hệ nhận cảm thân truyền các thông tin ngoại biên từ da, khớp và các nhận cảm cơ. Ba hệ giữ ổn định gối lên nhau đủ để bù trừ (một phần hoặc hoàn toàn) các suy giảm của mỗi hệ. Chóng mặt là một kích thích sinh lý hoặc rối loạn bệnh lý của một trong ba hệ nói trên.

Chóng mặt sinh lý. Xảy ra khi (1) não phải đối mặt với một sự mất cân đối trong ba hệ ổn định hoặc (2) hệ tiền đình gặp những vận động đầu khác thường mà nó chưa thích nghi, chẳng hạn như say sóng. Mất cân đối liên giác quan lý giải cho say xe, chóng mặt khi lên cao và chóng mặt do nhìn chủ yếu khi nhìn theo hình ảnh chuyển động; trong chứng này, cảm giác vận động của môi trường không kèm theo tín hiệu vận động đồng thời của tiền đình và cảm giác thân thể. *Bệnh không gian* là một ảnh hưởng chốc lát thường thấy của vận động đầu chủ

động trong môi trường không có trọng lượng, là một ví dụ khác của chóng mặt sinh lý.

Chóng mặt bệnh lý Đây là kết quả của các tổn thương của các hệ thị giác, nhận cảm thân và tiền đình. Chóng mặt do nhìn gây ra do những cảnh mới hoặc không đúng, hoặc liệt cơ ngoại nhãn cầu xảy ra đột ngột cùng với song thị; Cả hai trường hợp bù trừ hệ thần kinh trung ương sẽ chống lại chóng mặt một cách nhanh chóng. Chóng mặt do nhận cảm thân, ít khi độc lập, thường do bệnh thần kinh ngoại biên làm giảm cảm giác đầu vào cần thiết để bù trừ trung ương khi có rối loạn chức năng của hệ tiền đình hoặc hệ thị giác.

Nguyên nhân thông thường nhất gây chóng mặt bệnh lý là rối loạn chức năng tiền đình. Chóng mặt thường kèm theo buồn nôn, rung giật nhãn cầu nhịp nhàng, lảo đảo và dáng đi thất điều.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG MÊ ĐẠO Rối loạn này gây ra chóng mặt quay hoặc thẳng cùng với ảo giác vận động của bản thân hoặc của môi trường theo hướng ngược với bên có tổn thương; Các giai đoạn rung giật nhanh đánh ngược lại với bên tổn thương và khuynh hướng ngã về bên có tổn thương.

Khi đầu thẳng và bất động, các cơ quan tiền đình tận cùng gây ra một tần số kích thích trương lực còn lại để làm cân bằng hai bên. Khi có gia tốc quay vị trí giải phẫu của các ống bán khuyên ở mỗi bên cần tăng tốc độ kích thích ở một bên và giảm tương xứng ở bên kia. Thay đổi hoạt động nơ ron này cuối cùng phóng chiếu lên vỏ não, nơi nó hợp lại với đầu vào từ các hệ thị giác và nhận cảm thân để gây ra cảm giác nhận thức thích hợp về vận động quay.

Đáp ứng của cơ quan tận cùng để giảm tốc còn tiếp tục một thời gian nữa sau một lần quay kéo dài. Bên tăng tốc độ kích thích ban đầu giảm dưới mức cố định còn bên kia thì tăng. Sẽ có cảm giác quay theo hướng ngược lại vì không có vận động đầu thực sự nên ảo giác này là *chóng mặt.* Bất cứ bệnh nào làm thay đổi tần số kích thích của một cơ quan tận cùng gây đầu vào nơ ron không đều nhau tới thân não và cuối cùng tới vỏ não đều gây ra chóng mặt. Có thể quan niệm rằng triệu chứng chóng mặt là vỏ não diễn giải một cách không thích hợp xung động thần kinh đi vào bất thường từ thân não như là quay đầu thật sự. Suy giảm thoáng qua gây ra triệu chứng nhất thời. Khi có suy giảm một bên cố định thì các cơ chế bù trừ ở trung ương cuối cùng sẽ làm giảm chóng mặt. Vì việc bù trừ phụ thuộc vào tính linh hoạt của những liên hệ giữa nhân tiền đình và tiểu não cho nên bệnh nhân bị bệnh ở thân não hoặc tiểu não có khả năng đáp ứng giảm sút và triệu chứng có thể tồn tại dai dẳng. Bù trừ không bao giờ thích đáng khi có tổn thương cố định hai bên mặc dù mối liên hệ với tiểu não bình thường; Triệu chứng tồn tại vĩnh viễn.

Rối loạn chức năng mê đạo cấp tính một bên do nhiễm khuẩn, chấn thương, thiếu máu cục bộ và độc tố (thường là thuốc hoặc rượu) gây ra. Đôi khi không tìm thấy nguyên nhân cụ thể và người ta dùng thuật ngữ *viêm mê đạo cấp tính* hoặc thường dùng hơn, *bệnh tiền đình ngoại biên cấp tính* để mô tả hiện tượng. Không thể xác định được bệnh nhân sau đợt chóng mặt đầu tiên sẽ có những hồi tái phát về sau không.

Khối u Schwann liên quan cả tới dây số VIII (*u thần kinh thính giác*) phát triển chậm và gây ra giảm dần đầu ra của mê đạo cho nên các cơ chế bù trừ trung ương thường ngăn được hoặc làm giảm bớt chóng mặt. Điếc và ù tai là những biểu hiện hay gặp nhất. Nếu các tổn thương thân não hoặc tiểu não có thể gây chóng mặt cấp tính thì những dấu hiệu và triệu chứng kết hợp cho phép phân biệt với nguyên nhân do mê đạo (bảng 14 - 1). Hiếm gặp một tổn thương cấp tính tiền đình - tiểu não gây chóng mặt đơn độc khó phân biệt với bệnh mê đạo.

Rối loạn chức năng mê đạo một bên tái phát kết hợp với dấu hiệu và triệu chứng của bệnh ốc tai (dần dần mất thính lực và ù tai) thường là do bệnh Meniere. Khi không có dấu hiệu thính giác, thuật ngữ *viêm thần kinh tiền đình* có nghĩa là chóng mặt đơn độc tái phát. Các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trong tuần hoàn não sau (suy đốt sống - đáy) gần như không bao giờ gây chóng mặt tái phát mà không đi kèm với các dấu hiệu vận động cảm giác, thần kinh sọ não hoặc tiểu não.

Chóng mặt tư thế bắt đầu khi đầu ở tư thế nằm nghiêng bên phải hoặc bên trái. Đặc biệt hay gặp chóng mặt do tư thế lành tính kịch phát.

Bảng 14-1. Phân biệt chóng mặt trung ương và ngoại biên

Dấu hiệu hoặc triệu chứng	Ngoại biên (mê đạo)	Trung ương (thân não hoặc tiểu não)
Hướng của rung giật nhãn cầu kèm theo	Một hướng, giai đoạn nhanh, tổn thương đối diện*	Hai hướng hoặc một hướng
Rung giật ngang đơn thuần không vặn	Ít gặp	Hay gặp
Rung giật dọc hoặc vặn đơn thuần	Không bao giờ có	Có thể có
Cố định nhìn	Ức chế rung giật và chóng mặt	Không ức chế
Mức độ nặng của chóng mặt	Rõ rệt	Thường nhẹ
Hướng quay	Tới giai đoạn nhanh	Thay đổi
Hướng ngã	Tới giai đoạn chậm	Thay đổi
Thời gian kéo dài triệu chứng	Có hạn (vài phút, vài ngày, vài tuần) song dễ tái phát	Có thể mạn tính
Ù tai và (hoặc) điếc	Thường có	Thường không có
Bất thường trung ương kèm theo	Không có	Cực kỳ hay gặp
Nguyên nhân thường gặp	Nhiễm khuẩn (viêm mê đạo), bệnh Menière,viêm thần dây kinh, thiếu máu cục bộ, chấn thương,độc tố	Bệnh mạch máu hoặc mất myelin, tân sản, chấn thương

** Trong bệnh Ménière, hướng của giai đoạn nhanh thay đổi*

Mặc dù bệnh có thể do chấn thương đầu song thường không xác định được các yếu tố khởi đầu. Nó thường dịu đi một cách tự nhiên sau vài tuần hoặc vài tháng. Chóng mặt và rung giật nhãn cầu kèm theo có thời gian tiềm tàng, dễ mệt mỏi và biến đổi tập tính khác biệt với chóng mặt trung ương do tư thế ít gặp hơn (bảng 14 - 2) do tổn thương ở trong và xung quanh não thất IV.

Chóng mặt *do tư thế* khác với chóng mặt khi *đổi tư thế*. Chóng mặt do đổi tư thế là do động tác của đầu chứ không phải do tư thế của đầu gây ra và là một đặc điểm bất di bất dịch của mọi bệnh tiền đình trung ương hoặc ngoại biên. Vì cử động đầu nhanh sẽ gây chóng mặt nên bệnh nhân có chiều hướng giữ im đầu.

Động kinh tiền đình, chóng mặt thứ phát của hoạt tính động kinh thùy thái dương, hiếm gặp và hầu như bao giờ cũng trộn lẫn với những biểu hiện động kinh khác.

Chóng mặt tâm căn, thường đồng thời kết hợp với ám ảnh sợ khoảng trống (sợ chỗ rộng, đông người, hoặc sợ ra khỏi nhà không an toàn), phải nghi ngờ đối với những bệnh nhân bị các triệu chứng làm "bất lực" đến nỗi người bệnh liên tục giam mình ở nhà. Dù khó chịu song hầu hết bệnh nhân có chóng mặt thực thể vẫn cố gắng hoạt động. Chóng mặt thường kèm theo rung giật nhãn cầu, nguyên nhân tâm thần gần như là chắc chắn khi rung giật nhãn cầu không có trong hồi chóng mặt.

Bảng 14 - 2.Chóng mặt do tư thế kịch phát lành tính(CTKL) và chóng mặt trung ương tư thế

Đặc điểm	CTKL	Trung ương
Thời gian tiềm tàng (*)	3 - 40 giây	không có thời gian tiềm lập tức chóng mặt và rung giật nhãn cầu
Dễ mệt mỏi (+)	Có	Không
Biến đổi tập tính ‡	Có	Không
Cường độ chóng mặt	Nặng	Nhẹ
Tính tái phát (§)	Khác nhau	Tốt

*Thời gian từ khi đặt tư thế đầu đến lúc bắt đầu triệu chứng

\+ Mất triệu chứng khi đầu vẫn ở tư thế gây ra triệu chứng.

‡ Triệu chứng giảm khi thử lại

§ Gây triệu chứng khi khám.

ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN BỊ CHÓNG MẶT BỆNH LÝ DO TIỀN ĐÌNH Việc đánh giá tùy theo có nghi ngờ nguyên nhân trung ương hay không (bảng 14 - 1) Nếu có, thì nên chụp cắt lớp bằng máy tính, chú ý hố sau. Khám nghiệm này ít khi có lợi trong trường hợp chóng mặt đơn thuần, khám thần kinh thấy bình thường. Chóng mặt do tư thế kịch phát lành tính khi đã chẩn đoán, không cần thăm dò (bảng 14 - 2).

Các thử nghiệm chức năng tiền đình dùng để (1) chứng minh một bất thường khi phân biệt không chắc chắn giữa thực thể và tâm căn. (2) Xác định bên có bất thường và (3) phân biệt giữa nguyên nhân trung ương và ngoại biên. Một thử nghiệm chuẩn là ghi điện rung giật nhãn cầu, khi đó dùng nước (hoặc không khí) nóng và lạnh tùy theo chỉ định áp lên màng nhĩ và so sánh các tốc độ của giai đoạn chậm của rung giật nhãn cầu từ tai phải và từ tai trái. Tốc độ giảm ở một bên chỉ rõ giảm năng ("liệt ống nhẹ"). Không gây được rung giật nhãn cầu bằng nước đá có nghĩa là "mê đạo điếc". Một vài cơ sở có thể định lượng những khía cạnh khác nhau của phản xạ mắt - tiền đình, dùng ghế quay điều khiển bằng máy vi tính và ghi đồ thị vận động của mắt.

Điều trị chóng mặt cấp tính bao gồm nằm tại giường và dùng các thuốc ngăn chặn tiền đình như kháng histamin (méclizin, dimenhydrinat, promethazin), các thuốc chống tiết cholin tác dụng trung tâm (scopolamin) hoặc một thuốc an thần có tác dụng tiết GABA (diazepam). Nếu chóng mặt còn kéo dài sau ít ngày, thì nhiều tác giả khuyên nên đi lại để thúc đẩy các cơ chế bù trừ trung ương, mặc dù không đạt kết quả trong một thời gian ngắn. Chóng mặt kinh niên có căn nguyên mê đạo có thể chữa bằng một chương trình luyện tập có hệ thống để làm thuận lợi bù trừ.

Các biện pháp phòng bệnh để ngăn ngừa chóng mặt tái phát có hiệu quả khác nhau. Người ta hay dùng thuốc kháng histamin. Bệnh Menière có thể đáp ứng với chế độ ăn giảm muối kết hợp với thuốc lợi tiểu. Những trường hợp bất thường bị chóng mặt kịch phát do tư thế lành tính (quá 4 - 6 tuần) đáp ứng rất tốt với chương trình luyện tập đặc hiệu, thường chỉ trong 7 đến 10 ngày.

Có rất nhiều thủ thuật ngoại khoa đối với mọi hình thái chóng mặt mạn tính khó chữa hoặc tái phát, song ít khi dùng đến.

CẢM GIÁC HỖN LOẠN TRONG ĐẦU

Cách gọi này dùng trước hết với mục đích phân loại ban đầu, để mô tả chứng hoa mắt không phải choáng cũng không phải chóng mặt. Tuy vậy, thiếu máu cục bộ não hoặc rối loạn chức năng tiền đình có thể cũng có cường độ thấp như vậy với các triệu chứng không xác định rõ. Chẳng hạn, giảm nhẹ huyết áp hoặc mất cân bằng tiền đình nhẹ có thể gây cảm giác khác với choáng hoặc ngất, song có thể xác định hợp thức khi dùng các kỹ thuật thử nghiệm kích thích. Những nguyên nhân hoa mắt khác thuộc loại này là hội chứng tăng thông gió, hạ đường huyết và các triệu chứng thân thể của trầm cảm lâm sàng. Tất cả các bệnh nhân này đều bình thường khi khám thần kinh.

RỐI LOẠN DÁNG ĐI Một số người có rối loạn dáng đi than phiền bị hoa mắt mặc dù không có chóng mặt hoặc cảm giác khác ở trong đầu. Các nguyên nhân gồm bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh tủy sống, co cứng, cứng đờ do bệnh Parkinson và thất điều tiểu não. Trong bối cảnh đó thuật ngữ hoa mắt được dùng để mô tả vận động bị rối loạn. Có thể kết hợp với đầu óc quay cuồng, đặc biệt với cảm giác yếu ở chân hoặc nhìn mờ; chứng này được gọi là *hoa mắt do khuyết tật nhiều giác quan* và gặp ở người già khi họ chỉ than phiền hoa mắt khi đi lại. Cảm giác tư thế giảm sút (thứ phát của bệnh thần kinh hoặc bệnhh tủy sống) và nhìn mờ (do đục nhân mắt hoặc thoái hóa võng mạc) làm người ta đổ lỗi quá mức cho bộ máy tiền đình lão hóa. Một tên gọi ít cụ thể hơn song đôi khi thuận tiện là *mất cân bằng lành tính do tuổi tác.*

ĐÁNH GIÁ MỘT BỆNH NHÂN HOA MẮT Công cụ chẩn đoán quan trọng nhất là hỏi tiền sử cẩn thận, tập trung vào cái bệnh nhân muốn tả khi nói bị "hoa mắt" có phải choáng không? Có cảm giác quay không? Nếu có một trong hai cảm giác đó và khám thần kinh thấy bình thường thì nên khám thích hợp để tìm nguyên nhân phức tạp của thiếu máu cục bộ hoặc rối loạn chức năng tiền đình.

Khi không chắc nguồn gốc của hoa mắt, thì nên dùng các thử nghiệm kích thích. Các thủ thuật đó tiến hành tại cơ sở y tế để kích thích cả thiếu máu cục bộ não lẫn chức năng tiền đình. Thiếu máu cục bộ sẽ rõ rệt nếu hoa mắt tăng lên khi hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng. Một cách kích thích khác là thủ thuật Valsalva làm giảm dòng máu lên não và gây ra các triệu chứng thiếu máu cục bộ.

Thử nghiệm kích thích đơn giản nhất đối với rối loạn tiền đình là quay nhanh trên ghế quay và ngừng đột ngột. Điều này luôn luôn gây chóng mặt, bệnh nhân có thể so sánh với triệu chứng hoa mắt của mình. Chóng mặt mạnh được tạo ra có thể không giống các triệu chứng tự phát song ít lâu sau đó khi chóng mặt đã hết hoàn toàn, sẽ có đầu óc quay cuồng có thể giống như "hoa mắt của tôi". Khi diễn ra như vậy thì bệnh nhân bị hoa mắt, mới đầu được phân loại là có "cảm giác hỗn loạn trong đầu" giờ đây được chẩn đoán thỏa đáng là chóng mặt nhẹ thứ phát do bệnh tiền đình.

Một kỹ thuật khác gây chóng mặt là làm thử nghiệm nhiệt. Tưới nước lạnh lên màng nhĩ cho đến khi thấy chóng mặt; sau đó so sánh cảm giác đó với than phiền của bệnh nhân. Bởi vì nhìn cố định ức chế đáp ứng với nhiệt cho nên tốt nhất khi làm thử nghiệm kích thích bằng nhiệt (khác với nhiệt lượng chẩn đoán trong ghi điện rung giật nhãn cầu) bệnh nhân nhắm mắt, hoặc dùng các kính đặc biệt, loại trừ nhìn cố định (thấu kính Frenzel). Bệnh nhân có triệu chứng chóng mặt do tư thế nên được làm thử nghiệm thích hợp (bảng 14 - 2); cũng như kích thích bằng nhiệt, thử nghiệm tư thế nhạy cảm hơn khi loại trừ nhìn cố định.

Một thử nghiệm kích thích sau cùng đòi hỏi sử dụng thấu kính Frenzel là lắc đầu mạnh theo bình diện nằm ngang trong 10 giây. Nếu có rung giật nhãn cầu sau khi thôi lắc, dù không có chóng mặt, vẫn chứng tỏ có rối loạn tiền đình. Có thể lặp lại vận động theo hướng dọc. Nếu thử nghiệm kích thích gây hoa mắt như một triệu chứng tiền đình, thì nên đánh giá tiền đình như đã mô tả ở trên.

Tăng thông gió là nguyên nhân hoa mắt ở nhiều người hay lo lắng; Có thể không có cảm giác kiến bò ở tay và mặt. Chỉ định 2 phút tăng thở bắt buộc cho những bệnh nhân hoa mắt không rõ tại sao, khám thần kinh bình thường. Cũng tương tự như thế, các dấu hiệu trầm cảm (mà bệnh nhân khẳng định là thứ phát của hoa mắt) phải cảnh tỉnh người khám về trầm cảm lâm sàng là nguyên nhân hơn là kết quả của hoa mắt.

Bệnh hệ TKTƯ có thể gây cảm giác hoa mắt đủ mọi kiểu. Cho nên bao giờ cũng phải khám thần kinh mặc dù tiền sử hoặc thử nghiệm kích thích gợi ý về một nguyên nhân tim, tiền đình ngoại biên hoặc tâm căn. Phát hiện được bất cứ bất thường nào khi khám thần kinh đều gợi ý phải thăm khám chẩn đoán thần kinh thích hợp.

15. LIỆT VÀ CÁC RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG KHÁC

Các rối loạn chức năng vận động có thể chia thành:
1- liệt do rối loạn các nơron vận động hành tủy hoặc lưng

2- liệt do các tổn thương các nơron đi xuống vỏ tủy sống, vỏ hành tủy, hoặc thân não (dưới vỏ tủy sống)

3- thất điều (rối loạn phối hợp) do tổn thương ở hệ tiểu não kể cả các đầu vào và đầu ra;

4- vận động và tư thế bất thường do bệnh ở hệ vận động ngoại tháp và,

5- rối loạn dạng mất dùng động tác hoặc không liệt của vận động có mục đích do liên quan đến tiểu não. Chương này điểm lại những triệu chứng và dấu hiệu, kết quả của những tổn thương các nơron vận động dưới, các nơron vỏ tủy sống đi xuống và các đường khác, cũng như hệ ngoại tháp. Cũng sẽ xem xét các rối loạn mất dùng động tác. Ở chương 16 sẽ bàn về hệ tiểu não.

HỆ VẬN ĐỘNG

ĐỊNH NGHĨA Đối với các cơ tự chủ, liệt có nghĩa là mất co cơ do gián đoạn một hoặc nhiều đường vẫn truyền vận động từ não đến sợi cơ. Nói theo y học thường ngày, liệt vận động thường có nghĩa là mất chức năng một phần hoặc hoàn toàn. Nên dùng từ *liệt nhẹ* khi mất chức năng vận động nhẹ và *liệt* khi mất chức năng vận động nặng. Ngoài tình trạng yếu cơ, vận động không dễ dàng là một suy giảm chức năng quan trọng.

LIỆT DO BỆNH CỦA CÁC NƠRON VẬN ĐỘNG DƯỚI

Thông qua việc chia nhánh rộng của phần tận cùng của sợi cơ, mỗi tế bào thần kinh vận động tiếp xúc với hàng trăm sợi cơ; tất cả làm thành "đơn vị vận động". Mọi thay đổi về lực và kiểu vận động đều được quyết định bởi những sự khác nhau về số lượng và qui mô các đơn vị vận động tham gia hoạt động, tần số tác động, và mẫu hình hoạt động ở những cơ khác nhau. Vận động nhẹ cần ít đơn vị, vận động mạnh hơn cần nhiều đơn vị hơn với qui mô tăng lên. Các đơn vị vận động tham gia co cứng trương lực (loại I) thì làm cho những sợi cơ giàu thêm enzym oxydaza và ty lạp thể; còn những đơn vị tham

gia co cứng mạnh, tức là thành pha co cứng (loại II) là những đơn vị kỵ khí.

Khi một nơron bị bệnh như trong chứng teo cơ tuần tiến, sợi trục của nó có thể biểu hiện tăng kích thích, và mọi sợi cơ kiểm soát có thể giảm tải một cách tản phát, tách biệt với các đơn vị khác. Kết quả co cứng một hoặc nhiều đơn vị đó là sự giật mạnh trông thấy hay gọi là co cứng cơ cục bộ có thể ghi lại trên điện cơ đồ. Nếu nơron hay sợi trục của nó bị phá hủy thì tất cả các sợi cơ gắn với nơron đó sẽ bị teo không phục hồi được. Có một số sợi cơ mất chi phối thần kinh trở nên tăng nhạy cảm và co cứng tự phát song chúng không còn có khả năng đáp ứng lại xung động thần kinh nữa. Hoạt động tách biệt của một số sợi cơ gọi chung là rung cơ. Rung cơ của một số sợi cơ gọi là rung cơ. Rung cơ tinh vi đến mức không thể trông thấy nó qua da nguyên vẹn và chỉ có thể ghi được dưới dạng mũi nhọn thế năng ngắn trên cơ điện đồ. Các thó thần kinh vận động của mỗi rễ trước trà trộn với các thó của các rễ ở gần kề và nối lại để tạo thành đám rối. Mặc dù việc phân bố thần kinh đại để theo các đoạn của cột lưng mỗi cơ to được hai rễ hoặc hơn nữa cung cấp. Trái lại mỗi dây thần kinh ngoại biên phân bố vận động hoàn toàn cho một cơ hoặc một nhóm cơ. Vì lẽ đó, việc phân bố liệt do bệnh của tế bào sừng trước hoặc rễ trước khác với liệt tiếp theo một tổn thương của dây thần kinh ngoại biên. Liệt nơron vận động dưới là kết quả trực tiếp của phong bế hoặc phá hủy các tế bào sừng trước hoặc các sợi trục của chúng ở rễ trước và các dây thần kinh. Dấu hiệu và triệu chứng thay đổi tùy theo khu trú của tổn thương. Có lẽ vấn đề quan trọng nhất về mặt lâm sàng là có những thay đổi cảm giác cùng tồn tại hay không? Việc kết hợp liệt nhẽo, mất phản xạ và mất cảm giác thường chỉ ra rằng các dây thần kinh hỗn hợp vận động và cảm giác bị liên quan hoặc có bệnh ở cả rễ trước và rễ sau. Nếu không có thay đổi cảm giác, tổn thương chắc chắn khu trú ở chất xám của tủy sống, ở rễ trước ở nhánh thuần túy vận động của dây thần kinh ngoại biên hoặc chỉ ở các sợi trục vận động mà thôi. Đôi khi khó phân biệt sự khác nhau giữa tổn thương rễ nhân (tủy sống) và rễ trước.

Mọi hoạt động vận động, ngay cả loại phản xạ sơ đẳng nhất, cũng cần sự cộng tác của nhiều cơ. Phân tích một vận động tương đối đơn giản như xiết chặt nắm tay cho ta một số ý nghĩ về tính phức tạp của việc dàn xếp các nơron nằm bên dưới. Trong động tác này, vận động đầu tiên là co các cơ gấp của các ngón tay, cơ gấp ngón nông và sâu, cơ gấp ngón dài ngắn, cơ dạng ngắn ngón cái. Các cơ này tác động như là chủ vận hoặc động lực đầu tiên trong động tác này. Để gấp cho nhẹ và mạnh, các cơ duỗi của ngón tay (cơ đối lập) phải giãn ra cùng một tỷ lệ như các cơ gấp co lại. Các cơ gấp ngón tay cũng có chiều hướng gấp cổ tay phải và vì nó làm yếu nắm tay nên các cơ duỗi cổ tay phải cũng tham gia vào cuộc để ngăn ngừa nó gấp lại. Tác động của các cơ duỗi cổ tay là *hợp đồng* cho nên gọi là cơ hợp đồng trong động tác đặc biệt này. Khuỷu và vai phải ổn định nhờ những cơ gấp và cơ duỗi thích hợp tham gia như những cơ *cố định*. Việc phối hợp các cơ *chủ vận, đối lập, hợp đồng* và *cố định* bao gồm phân bố thần kinh tương hỗ và được các cơ chế đoạn lưng điều khiển dưới sự hướng dẫn của não vào tự nhận cảm. Chỉ có vận động chủ vận trong một động tác tùy ý có lẽ mới bắt đầu ở vỏ não.

Thêm nữa, có nhiều hoạt động vận động cơ bản như duy trì một số tư thế và bước đi trong đó các cơ chủ vận và cơ đối lập co đồng thời (xem chương 16). Các vận động luân phiên ở lưng khi bước đi là một loại phối hợp còn tinh vi hơn. Cũng vậy, khi giữ cho thân mình ở tư thế thẳng đứng, khi chân phải vững như là cột trụ, và khi rung, các cơ chủ vận và đối lập phải tác động đồng thời.

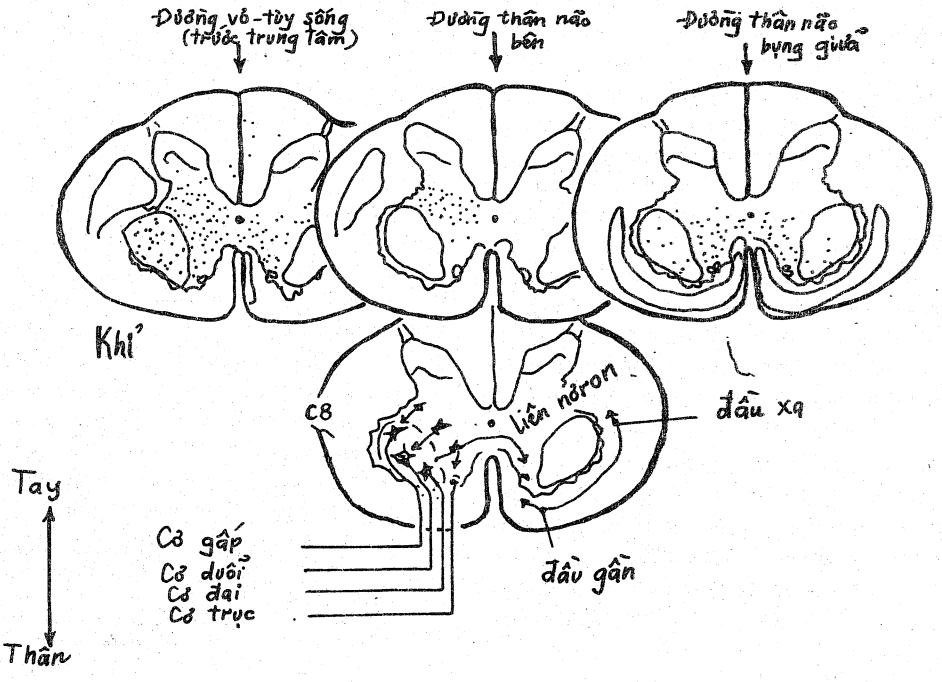
Nói chung, vận động càng tế nhị, phối hợp càng phải cụ thể giữa các cơ chủ vận và cơ đối lập.

Nếu tất cả hoặc gần như tất cả các dây vận động ngoại biên chi phối một cơ bị phá hủy thì các vận động tùy ý, tư thế và phản xạ đều bị mất. Cơ trở nên mềm và thụ động chịu duỗi ra quá mức, ta gọi đó là *nhẽo cơ*. Trương lực cơ (sự chống lại nhẹ khi một cơ thư giãn bình thường vận động thụ động) sẽ bị giảm: (*giảm trương lực* hoặc vô trương. Cơ mất thần kinh sẽ teo đét, thường giảm 20 - 30% trọng tải trong vòng 4 tháng. Phản ứng phản xạ của cơ mất khi kéo ra đột ngột hoặc gõ vào gân.

Nếu chỉ một ít đơn vị vận động ở cơ bị bị ảnh hưởng thì sẽ xảy ra liệt một phần. Khi mất chi phối thần kinh một phần có thể có dấu hiệu rung trên điện cơ đồ.

Được biết rằng trương lực cơ và phản xạ gân phụ thuộc vào các thoi* và các sợi hợp lưu, làm nên tình trạng gốc của cơ. Gõ vào gân, khi kích thích các thoi sẽ hoạt hóa các nơron hợp lưu, truyền xung động tới các nơron vận động alpha kết quả là co cơ nhanh hoặc phản xạ gân quen thuộc.

LIỆT DO BỆNH CÁC NƠRON VỎ-TỦY SỐNG, VỎ- HÀNH TỦY VÀ DƯỚI VỎ-TỦY SỐNG



Hình 15-1. Phân bố các đầu mút của các đường dẫn truyền xuống của vỏ não và thân não (chấm nhỏ) ở vùng lưng trung gian và nhóm nơron vận động ở khỉ rhésus. Chú ý đường thần não bên (xuất phát từ nhân đỏ hình chai và nóc cầu bụng bên) tận cùng ở liên nơron liên quan chủ yếu đến các cơ bàn tay. Đường thần não bụng giữa (từ thể chai, nhân kẽ Cajal, cầu, tổ chức lưới tủy và não giữa và nhân tiền đình) tận cùng ở liên nơron liên quan đến các cơ đai ở thân và các chi.

Đường vỏ-Tủy sống ở mức ngang chất tủy chứa khoảng 1 triệu sợi trục. Nhiều thớ xuất phát không chỉ từ các tế bào Betz khổng lồ của vỏ não vận động (vùng Brodman 4) mà còn từ tế bào Betz nhỏ hơn ở vùng 4, tế bào của vỏ não trước trung tâm gần kề (vùng 6) và những tế bào của vỏ não vận động phụ ở vỏ não hồi trán trên và vỏ não sau trung tâm (vùng 1, 2, 3, 5, 7). Đường vỏ-tủy sống là đường liên hệ duy nhất trực tiếp từ não tới tủy sống. Nơi vỏ trong, các thớ vỏ - tủy sống trà trộn với nhiều thớ để tận cùng trong chất khía, nhân nhạt, chất đen, nhân đỏ, chất lưới và với các thớ khác đi lên đồi thị. Các thớ đi tới nhân của các dây sọ não tách riêng ở não giữa, nơi đây bắt chéo ở đường giữa với nhân của dây sọ não ở bên đối diện. Các thớ này làm thành đường vỏ-não giữa, vỏ-cầu, và vỏ hành-tủy, và vì có chức năng tương tự như đường vỏ-tủy sống nên có thể ở bên trong hệ tháp của các nơ ron vận động. Việc bắt chéo đường vỏ-tủy sống ở đầu tận cùng dưới của tủy thay đổi. Hầu hết các thớ bắt chéo nằm ở phần bên-sau của bó bên, một ít thớ bắt chéo để tạo nên bó trước. Một ít thớ, 10-20% không bắt chéo, mà đi xuống cùng bên, gọi là đường vỏ tủy sống không bắt chéo. Đặc biệt, tất cả bắt chéo, hiếm lắm mới có thớ không bắt chéo. Tận cùng của đường vỏ-tủy sống chủ yếu ở các cơ nơ

* đơn vị chiều dài của sợi - ND

ron vùng trung gian của chất xám ở lưng và không quá 25% thành lập mối liên hệ synap trực tiếp với tế bào sừng trước (hình 15-1).

Vùng vận động của vỏ não bao gồm phần của hồi trước trung tâm có chứa các tế bào Betz (vùng 4) song cũng mở rộng ra phía trước vào vùng 6 và vùng vận động phụ của hồi trán trên và ra phía sau vào thùy đỉnh trước, ở đó gối lên các vùng cảm giác. Về mặt sinh lý, đây là vùng vỏ não có thể kích thích bằng điện, có thể khêu gợi lên những vận động riêng biệt bằng kích thích với cường độ tối thiểu. Nhóm cơ bên đối diện ở mặt, tay, thân mình, chân có đại diện trên vỏ não vận động, phần của mặt ở phần dưới hồi tiền trung tâm và phần của chân ở tiểu thùy cạnh trung tâm ở mặt giữa của bán cầu não. Phần của thân, nói chung, có thể làm những động tác tế nhị, có đại diện rộng nhất ở vỏ não. Một trong những chức năng của vỏ não vận động là tổng hợp các vận động đơn giản thành vô số những mẫu vận động biệt hóa cao độ từng mức.

Liệt-vỏ-tủy sống có thể do tổn thương ở vỏ não, chất trắng dưới vỏ, bao trong thân não hoặc tủy sống. Hình như còn nhiều cái nữa bị liên lụy ngoài đường vỏ-tủy sống hoặc bó tháp. Tác dụng của một tổn thương thuần túy hệ vỏ-tủy sống ít điển hình hơn nhiều so với liệt nửa người do tổn thương mạch máu hoặc nguyên nhân khác. Khi chỉ một bên bó tháp tủy bị phá hủy sẽ thấy chức năng vận động phục hồi đáng kể ở tay, chân bên đối diện, chỉ để lại cứng nhẹ, tăng phản xạ hướng động cơ hoặc gân, dấu hiệu Babinski dương tính. Sự phục hồi này có thể do còn giữ được một ít thớ trong bó tháp, hoặc giữ được các đường thân não bên, song ý nghĩ quan trọng hơn gợi lên trong những trường hợp như thế này là liệt cứng hoàn toàn nửa người không chỉ do gián đoạn đường vỏ não-tủy sống mà còn do những thớ xuống khác từ vỏ não (vỏ - nhân đỏ, vỏ-khía, vỏ-nhân nhạt, vỏ-cầu và vỏ-lưới) và từ thân não (lưới-tủy sống-tiền đình-tủy sống và nhân đỏ-tủy sống). Ảnh hưởng của các thớ ngoại tháp này không chỉ phản ảnh trong mức độ liệt, mà còn trong tình trạng của các nơron phân đoạn mất liên hệ phục vụ cho các chức năng phản xạ, tư thế và vận động. Cho nên cho rằng liệt cứng nửa người là một hội chứng bó tháp là không thấu tình đạt lý. Mất trương lực liệt nửa người (xem dưới) lôi cuốn rối loạn chức năng phần nào của các đường bụng giữa thân não (hình 15.1),

Với những tổn thương vỏ-tủy sống ở người việc phân bố liệt thay đổi tùy theo khu trú của tổn thương, song có một số đặc điểm chung. Liệt do tổn thương các nơron vận động ở trên bao giờ cũng lôi cuốn một nhóm cơ, không bao giờ chỉ từng cơ riêng biệt. Về vận động tùy ý còn lại cái gì thì cố gắng tối đa để đạt được vẫn chậm hơn ở chi bình thường, các đơn vị vận động được phục hồi ít hơn và tần số giảm tải của chúng cũng giảm. Liệt không bao giờ lôi cuốn toàn bộ cơ bắp ở một bên thân người, dù khi liệt hoàn toàn nửa người. Những vận động nhất thiết hai bên như của mắt, hàm, hầu, cổ, ngực, bụng, có ít nếu tất cả đều bị. Cơ bàn tay và tay bị nặng nhất rồi đến cơ chân, trong các cơ hộp sọ, chỉ có các cơ phần dưới mặt và lưỡi bị liên lụy tới mức độ đáng kể. Việc kiểm soát của vỏ não đối với mọi vận động, tới mức độ nào đó, là hai bên. Những thí nghiệm chứng minh là liệt nửa người xấu đi khi hệ vận động bên đối diện bị bệnh làm gián đoạn. Liệt vận động do vỏ-tủy sống ít khi hoàn toàn trong một thời gian dài; về mặt này, nó khác với liệt hoàn toàn và tuyệt đối do phá hủy hoàn toàn hoặc cắt đứt hoàn toàn các tế bào và sợi trục của sừng trước. Tay liệt có thể đột ngột cử động khi kéo căng hoặc mở ra, và lúc nào cũng có thể gợi lên những phản xạ lưng khác nhau.

Tổn thương cấp tính của hệ vận động vỏ-tủy sống và dưới vỏ-tủy sống ở các mức thấp, như cột cổ, không chỉ gây liệt vận động tùy ý mà còn làm mất tạm thời các phản xạ lưng do các đoạn bên dưới tổn thương chi phối. Bệnh này gọi là sốc tủy sống. Sau ít ngày tới vài tuần, sốc hết nên bệnh nhân bình thường khỏe mạnh và đưa đến hiện tượng gọi là *cứng*. Cứng là một nét của mọi tổn thương hệ vận động ở não, bao, não giữa và cầu não. Khi tổn thương ở não và thân não, nó thường không xuất hiện ngay, và trong những trường hợp ngoại lệ, chi bị liệt vẫn nhẽo, song phản xạ sinh động. Cứng liên quan đến hoạt tính quá mức của các nơron lưng vận động được giải thoát hoặc thoát ức chế. Người ta xác định nó là một rối loạn vận động có đặc tính là tăng theo tốc độ trong các phản xạ kéo trương lực ("trương lực cơ") cùng với gân giật quá mức do tăng kích thích phản xạ kéo; đó là một thành tố của hội chứng "nơron vận động trên". Tư thế của tay và chân báo cho ta là một số nơron tủy sống hoạt động hơn các nơron khác. Với những tổn thương trên lưng, tay bị giữ ở tư thế chuyển sấp, gấp, và chân

dạng, ở tư thế duỗi. Cố gắng duỗi tay hoặc gấp chân thụ động, sau một khoảng tự do ngắn, sẽ gặp sự chống lại tăng lên, rồi sau đó có thể chịu thua (hiện tượng xiết chặt dao). Khi để chi vào tư thế mới, sự chống cự lại tái hiện (phản ứng kéo dài hoặc rút ngắn). Hiện nay loại cứng kiểu xiết chặt dao ít gặp, thường gặp hơn những tổn thương vỏ-tủy sống và trên đoạn gây ra chống lại vận động. Các phản xạ gấp đau vùng lưng, trong đó dấu hiệu Babinski là một phần, cũng được giải thoát và mất các phản xạ da-cơ ở bụng và bìu. Với các tổn thương não cũng có thể khêu gợi phản xạ kéo quá mức và phản xạ da ở các cơ hộp sọ cũng như chi và thân mình; Và khi rối loạn vỏ-tủy sống ở hai bên, sẽ có liệt giả hành tủy (nói khó, khó phát âm, khó nuốt cùng với liệt dây thần kinh mặt cả hai bên), thường kèm theo "cảm xúc dễ thay đổi".

Co kéo dài cơ gấp hoặc cơ duỗi xảy ra khi có các tổn thương ở tủy sống; đó là do giải thoát các phản xạ da, giữ lại phản xạ và cứng cơ, giảm đi do một tổn thương lưng chỉ rõ tổn thương đường vận động xuống và các đoạn ở dưới mức tổn thương không việc gì.

Cứng cơ thể gặp khi các chi không liệt mà chỉ liệt nhẹ và kết hợp với các vận động tùy ý liên quan đến các bất thường. Nói chung, mọi cố gắng của bệnh nhân để cử động các đầu chi bị liệt bị cảm trở. Mất các vận động tế nhị các ngón tay và những vận động phối hợp tinh tế của bàn tay: Các cơ gần chịu sự kiểm soát tùy ý tốt hơn. Hợp đồng các vận động cuối cùng có thể xuất hiện. Chẳng hạn, ở chi trên, một sự hợp đồng gấp, gấp ngón tay, gấp cổ tay và chuyển sấp, gấp khuỷu tay, nâng vai và dạng vai xảy ra khi cố gắng nắm chặt một vật , chậm, và rập khuôn. Cố gắng đẩy bằng bàn tay sẽ đưa đến kết quả chuyển sấp nhẹ bàn tay, duỗi hoặc gấp các ngón tay, duỗi cổ tay và khuỷu, khép cẳng tay và hạ thấp vai. Ở đầu chân, hợp đồng cơ duỗi (khép đùi, duỗi đùi và đầu gối, gập các ngón chân về phía gan bàn chân và chân) mạnh hơn hợp đồng cơ gấp khi dạng háng, gấp háng và đầu gối, gấp về phía lưng (và đảo ngược các ngón chân). Phần hợp đồng này gọi là dấu hiệu xương chày Strumpell, xuất hiện khi cố gắng nâng chân hơi bị liệt lên. Hợp đồng duỗi tốt hơn làm thuận lợi cho việc mang trọng lượng và đi lại mà gần như mọi bệnh nhân liệt nửa người cuối cùng đều làm được. Những hợp đồng này chỉ rõ không chỉ giảm hoạt hóa tùy ý các tế bào sừng trước (tác dụng tiêu cực của một tổn thương vận động) mà còn có phản xạ quá mức và giảm tải hợp đồng trong cùng một số nơron vận động (tác dụng tích cực của tổn thương). Cố gắng cương quyết để cử động chi bị liệt nhẹ cũng có thể gây ra những vận động liên kết đối xứng (gương) ở chi lành.

Các chất dẫn truyền thần kinh cho hưng phấn và ức chế của nơron trong các đường vỏ-tủy sống, nhân đỏ -tủy sống, tiền đình-tủy sống, và lưới-tủy sống, hoặc ở các đường cảm giác ngoại biên hướng tâm chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Ít nhất 5 chất dẫn truyền thần kinh đã được xác định: Acetylcholin (ACh), noradrenalin, serotonin, glycin và γ—aminobutyric acid (GABA). ACh làm hưng phấn; glycin và GABA làm ức chế. Song nơi khu trú chính xác của chúng chưa được xác định. Ngay cả khi cứng, trong đó các nơron hưng phấn các cơ duỗi ở chân và các cơ gấp ở tay được hoạt hóa mạnh, cũng chưa biết các chất dẫn truyền thần kinh hưng phấn có hoạt động quá mức hay không, hay là các chất dẫn truyền ức chế giảm *hay là cả hai*? Dấu hiệu thông thường chỉ rõ rằng các thuốc làm giảm cứng tác động ở tủy sống làm thay đổi chức năng dẫn truyền thần kinh. Baclofen ngăn cản giải thoát các chất dẫn truyền hưng phấn và diazepam làm tăng thuận lợi cho ức chế tiền synap qua trung gian GABA.

Bảng 15-1 chỉ ra những chỗ khác nhau chủ yếu giữa các hội chứng vỏ-tủy sống và nơron vận động ở dưới.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG KHÔNG LIỆT HOẶC MẤT DÙNG ĐỘNG TÁC

Ngoài liệt do các nơron trên và dưới cùng với tổn thương não, còn có thể mất những vận động đã học được có thể kích thích liệt nhẹ ở một chi. Cái này gọi là *mất dùng động tác*; cơ thể coi đây là một rối loạn vận động đã học được. Không phải do yếu, không phối hợp, mất cảm giác hoặc không hiểu mệnh lệnh. Những động tác học được hoặc thực hành tùy thuộc sự hình thành các mẫu vận động, đặc biệt những cử chỉ và những động tác phải dùng đến công cụ và dụng cụ. Một khi được thành lập, chúng được ghi nhớ và tái hiện trong những hoàn cảnh riêng. Bất cứ động tác nào có mục đích thuộc loại này đều được hiểu là diễn ra theo nhiều giai đoạn. Ý nghĩa về một động tác phải xuất hiện trong tư tưởng của chủ thể trong một tình huống kích thích thích hợp, có lẽ do một mệnh lệnh nói phải làm một cái gì đó.

Bảng 15-1. Sự khác biệt giữa liệt do tổn thương các nơron vận động trên và dưới

Liệt do các nơ ron vận động trên	Liệt do các nơ ron vận động dưới
Nhóm cơ bị tỏa lan. Không bao giờ các cơ riêng biệt	Cơ riêng biệt có thể bị
Teo nhẹ	Teo rõ, 70 - 80% khối lượng chung
Cứng, phản xạ gân tăng	Nhẽo và giảm trường lực, mất phản xạ gân
Phản xạ gan bàn chân duỗi; dấu hiệu Babinski dương tính	Phản xạ gan bàn chân, nếu có, là kiểu gấp bình thường
Không rung vặn bó cơ	Có thể rung giật từng bó cơ
	Diện cơ đồ phát hiện số lượng đơn vị và rung cơ giảm

Ở những người thuận tay phải và hầu hết người thuận tay trái, các cơ chế nơron để hiểu và trình bày ý kiến về một động tác (sơ đồ hoặc hình ảnh vận động) đáp ứng một mệnh lệnh nói hoặc một kích thích bằng lời nói và tái hiện nó được khu trú ở phía sau, nơi nối tiếp giữa thùy đỉnh và thùy thái dương bên trái vùng này (vùng Wernicke) liên hệ với các vùng tiền vận động để kiểm soát tay phải, rồi thông thông qua thể chai, với các vùng vận động của bán cầu não phải để kiểm soát phía bên trái. Mất liên lạc vùng Wernicke với các vùng vận động của bán cầu phải (thường nhất là do tổn thương phần giữa thể chai) đưa đến kết quả *mất dùng động tác* các chi trái khi thử nghiệm bằng đáp ứng với những mệnh lệnh nói.

Không thực thi được một số động tác trong bối cảnh đúng đắn trong khi vẫn còn khả năng thực hiện những động tác riêng biệt có liên quan là đặc điểm chính của mất dùng động tác. Thử nghiệm lâm sàng thích đáng nhất của giảm vận động thuộc loại này là quan sát một loạt động tác tự làm như dùng lược, dao cạo râu, chải răng, hoặc một công cụ thông thường, hoặc làm điệu bộ thông thường chẳng hạn vẫy tay tạm biệt, chào, giờ nắm đấm như khi tức giận, hoặc hôn. Những động tác này có thể tạo ra bình thường bằng một mệnh lệnh hoặc yêu cầu bắt chước làm theo người khám bệnh. Tất nhiên, không làm theo được một mệnh lệnh nói hoặc viết có thể là do chứng mất nói ngăn cản việc hiểu yêu cầu phải làm cái gì, hoặc chứng mất nhận thức có thể cản trở việc nhận biết công dụ hoặc đồ vật cần dùng đến. Tuy nhiên, khi đã loại trừ những khó khăn này, còn một loại suy giảm vận động đặc biệt, trong đó bệnh nhân hiểu nhưng không nhớ phải làm như thế nào một động tác, đặc biệt trong hoàn cảnh không tự nhiên. Bệnh nhân có thể biết phải làm cái gì, song không thể diễn dịch ý nghĩ về chuyển đoạn các vận động thành một động tác cụ thể, được thực thi đúng. Suy giảm vận động này có thể thấy rõ sau mệnh lệnh nói cũng như yêu cầu làm theo các cử chỉ của người khám bệnh. Đôi khi hai bệnh này có thể phân ly; bệnh nhân vẫn nói được nhưng không thể thực thi một mệnh lệnh nói, nhưng lại có thể bắt chước động tác làm cử chỉ, điệu bộ. Cũng thế, khi chị đưa công cụ, bệnh nhân có thể sử dụng thích hợp một cách tự động.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT LIỆT

Việc xem xét chẩn đoán liệt có thể được đơn giản hóa theo những cách chia nhỏ sau đây, liên quan tới khu trú và phân bố sức yếu của.

Liệt một chi. Khám những bệnh nhân than phiền yếu ở một chi nhiều khi phát hiện yếu cơ chi khác, và bệnh thực sự là liệt nửa người hoặc liệt hai chi. Thế nhưng thay vì tất cả các cơ ở một chi thì lại tìm thấy chỉ có những nhóm cơ riêng biệt bị. Thất điều, rối loạn cảm giác, hoặc đau ở một chi thường được bệnh nhân giải thích là yếu, hình như muốn giới hạn máy móc vào viêm khớp hoặc cứng do Parkinson.

Nói chung cơ có bị teo hay không ở một chi bị liệt có thể giúp ích cho chẩn đoán.

LIỆT CÓ TEO NHẸ HOẶC KHÔNG TEO Một chi để lâu không dùng đến có thể dẫn đến teo cơ,

song thường không rõ rệt như trong các bệnh làm mất chi phối thần kinh tới các cơ. Phản xạ gân bình thường; đáp ứng của cơ với kích thích điện trên điện cơ đồ không thay đổi.

Nguyên nhân thường gặp nhất của liệt một chi, không làm teo cơ là tổn thương ở vỏ não. Hiếm xảy ra trong những bệnh làm gián đoạn đường vỏ - tủy sống ở trong thân não hoặc tủy sống vì ở đây các sợi đi đến tay và chân rất gần nhau. Một tổn thương mạch máu ở vỏ não (nghẽn mạch hoặc tắc mạch) là nguyên nhân thông thường nhất, song chấn thương thầm kín, khối u hoặc áp xe cũng có tác dụng tương tự. Xơ cứng rải rác và u cột sống, rất sớm có thể gây yếu chi, thường thường là yếu ở chân. Yếu do tổn hại hệ vỏ-tủy sống và dưới vỏ-tủy sống thường kèm theo cứng, tăng phản xạ và dấu hiệu Babinski dương tính. Tuy vậy, những bệnh cấp tính phá hủy đường vận động ở tủy sống mới đầu (trong nhiều ngày) có thể làm giảm các phản xạ gân gây giảm trương lực (sốc lưng). Điều này không xảy ra khi tổn thương một phần hoặc tổn thương phát triển chậm và chỉ ở mức tối thiểu trong các tổn thương thân não và não.

Trong các bệnh cấp tính ảnh hưởng đến các nơron vận động dưới, các phản xạ gân bao giờ cũng giảm hoặc mất, song có thể teo cơ không xuất hiện trong nhiều tuần. Do đó phải lưu ý tới cách bắt đầu và thời lưu của bệnh khi đánh giá các phản xạ gân, trương lực cơ, và mức độ teo trước khi đạt được chẩn đoán giải phẫu học.

LIỆT CÓ TEO CƠ Cùng với liệt, các phản xạ gân giảm hoặc mất, trương lực giảm, có thể thành bó trông thấy. Điện cơ đồ cho thấy giảm số lượng đơn đơn vị vận động (nhiều khi trên đại thể), thành bó khi nghỉ và rung cơ. Tổn thương có thể ở tủy sống, các rễ lưng hoặc các dây thần kinh ngoại biên. Khu trú của nó thường thường do phân bố các cơ bị liệt quyết định (dù là dây thần kinh, rễ lưng hoặc tủy sống bị liên lụy), hoặc do các triệu chứng và dấu hiệu thần kinh kết hợp hoặc quyết định bằng những thử nghiệm đặc biệt (khám dịch não tủy, chụp CT hoặc chụp cộng hưởng từ hạt nhân và làm tủy đồ).

Liệt teo một tay (ảnh hưởng đến tay) tương đối hiếm gặp và khi nó xảy ra thì phải nghĩ tới chấn thương đám rối cánh tay ở trẻ em, bệnh bại liệt trẻ em, viêm tủy xám ở người lớn, bệnh rỗng tủy sống, xơ cứng teo cơ cột bên, hoặc những tổn thương khác của đám rối cánh tay. Liệt một chân hay gặp hơn và có thể do tổn thương tủy sống vùng ngực hay tủy sống vùng thắt lưng gây ra, nghĩa là chấn thương, khối u, viêm tủy, xơ cứng rải rác. Xơ cứng rải rác hầu như không bao giờ gây teo cơ, và vỡ đĩa liên đốt và nhiều loại viêm dây thần kinh ít khi làm liệt tất cả hoặc hầu hết các cơ của một chi. Teo cơ có thể bắt đầu ở một chi, song với thời gian, bệnh nhân sẽ có mẫu hình khá đối xứng gốc chi và thân bị liên lụy rõ ràng. U sau phúc mạc một bên có thể làm liệt chân do làm tổn thương đám rối lưng - cùng.

Liệt nửa người Mất sức mạnh của tay, chân và nhiều khi cả ở mặt về một bên thân thể là cách phân bố hay gặp nhất của liệt ở người. Rất ít ngoại lệ (vài trường hợp viêm tủy xám khác thường hoặc bệnh hệ thống vận động) mẫu liệt này là do liên lụy đến các đường vận động đi xuống.

KHU TRÚ TỔN THƯƠNG GÂY LIỆT NỬA NGƯỜI

Thường thường có thể suy ra vị trí của tổn thương từ những kết quả thần kinh kết hợp tìm thấy. Bệnh khu trú ở vỏ não, chất trắng và vỏ bọc trong thường gây yếu hoặc liệt mặt, tay và chân bên đối diện. Xảy ra các cơn động kinh hoặc nói có khuyết tật (mất nói) mất cảm giác do vỏ não (mất nhận thức, mất khu biệt hai điểm...), mất nhận thức bệnh hoặc khuyết tật trong thị trường gợi lên khu trú ở vỏ hoặc dưới vỏ não. Liệt nửa người thuần tủy ảnh hưởng đồng thời đến mặt, tay và chân chứng tỏ có tổn thương ở viền sau của vỏ bọc trong, thường là khiếm khuyết về mạch máu.

Tổn thương đường vỏ-tủy sống và vỏ - hành tủy ở phía trên thân não gây ra liệt mặt, tay và chân bên đối diện. Trong trường hợp này tổn thương được khu trú do có liệt các cơ do dây vận nhãn cùng bên với ổ tổn thương chi phối như hội chứng Weber, hoặc những tìm kiếm thần kinh khác. Tổn thương cầu não thấp gây ra liệt mặt giạng cùng bên hoặc liệt mặt kết hợp với yếu hoặc liệt tay và chân bên đối diện (hội chứng Millard - Gubler). Tổn thương phần thấp nhất của thân não, nghĩa là ở tủy ảnh hưởng đến lưỡi, đôi khi đến yết hầu, thanh hầu ở một bên, tay và chân bên đối diện. Các "liệt chéo" này rất hay gặp trong các bệnh thân não, đã được mô tả ở chương 343. Liệt nửa người thất điều kèm hoặc không kèm khó phát âm cũng chỉ rõ tổn thương ở đáy cầu bên đối diện.

Hiếm thấy liệt nửa người cùng bên (trừ các cơ da

đầu có thể gây ra do tổn thương ở cột bên của tủy sống cổ. Ở đây, tuy vậy quá trình bệnh lý thường gây ra triệu chứng hai bên, kèm theo liệt nhẹ hoặc liệt tứ chi. Liệt cùng bên, nếu kết hợp với mất cảm giác rung hoặc cảm giác tư thế cùng bên cùng với mất cảm giác đau và cảm giác nhiệt bên đối diện (hội chứng Brown - Sequard) có nghĩa là bệnh ở một bên tủy sống (chương 353).

Teo cơ nhẹ nhiều khi kết hợp với liệt nửa người song không bao giờ đến mức như thấy trong các bệnh của các nơron vận động dưới. Teo ở đây phần lớn là do không dùng đến. Khi vỏ não vận động và các phần gần kề của thùy đỉnh bị tổn hại khi còn nhỏ, thì phát triển bình thường của hệ xương ở các chi bị chậm lại. Các chi liệt, thậm chí cả thân mình ở bên bị liệt nhỏ hơn phía bên kia.

Điều này không diễn ra nếu liệt bắt đầu sau khi phần lớn xương đã phát triển (sau dậy thì). Trong liệt nửa người do tổn thương tủy sống, các cơ ở mức tổn thương có thể bị teo, nếu có sự hủy hại kết hợp ở tế bào sừng trước hoặc rễ trước.

NGUYÊN NHÂN LIỆT NỬA NGƯỜI. Bệnh mạch máu não và thân não chiếm nhiều nhất trong các nguyên nhân liệt nửa người. Chấn thương (đụng giập não, chảy máu quanh và dưới màng cứng) chiếm hàng thứ hai, và những bệnh khác như u não, áp xe não, viêm não, bệnh hủy myelin và những biến chứng của viêm màng não, lao, giang mai ít quan trọng hơn.

Liệt hai chân

Liệt hai chân có thể xảy ra trong những bệnh của tủy sống và các rễ tủy của các dây thần kinh ngoại biên. Đôi khi các khối u cạnh cột dọc và tràn dịch não có thể làm yếu chân. Nếu bắt đầu cấp tính, có thể khó phân biệt liệt do tủy sống với liệt do tổn thương nơron bởi trong bất cứ bệnh tủy cấp tính nào, sốc lưng đưa đến kết qủa mất phản xạ và nhẽo cơ. Quy tắc là trong các bệnh cấp tính của tủy sống, liệt ảnh hưởng đến tất cả tổn thương các cơ ở dưới mức. Thường thường, nếu chất thắng bị tổn hại rộng, thì thường kết hợp với mất cảm giác ở dưới mức đặc biệt (mất cảm giác đau và cảm giác nhiệt - đường lưng đối bên và mất cảm giác đau và cảm giác rung và tư thế - các cột sau). Cũng như vậy, trong bệnh hai bên của tuỷ sống, cơ thắt bàng quang và ruột bị liệt. Dịch não tủy thường biến đổi (phong bế động học tăng protein và tế bào). Trong các bệnh dây thần kinh ngoại biên, mất cả vận động và cảm giác thường ảnh hưởng đến các cơ xa của chân nhiều hơn là các cơ gần (trừ ngoại lệ là viêm đa thần kinh không rõ nguyên nhân) các cơ thất không bị ảnh hưởng hoặc chức năng chỉ bị rối loạn nhẹ ngắn hạn. Mất cảm giác, nếu có, thì thường là rối loạn xúc giác, ngoại biên, rung, cảm giác tư thế, cảm giác đau và nhiệt vẫn còn trong nhiều trường hợp. Mức protein trong não tủy có thể bình thường hoặc cao. Nghiên cứu dẫn truyền thần kinh qua các rễ sau (sóng F) luôn luôn thấy bất thường

Liệt hai chân cấp tính (trừ do chấn thương hoặc di căn) tương đối ít gặp. Hiếm khi có thể do tổn thương cầu não ảnh hưởng đến các thớ của chân nằm gần đường giữa (như trong nhồi máu cầu hoặc tiêu myelin ở tâm cầu). Dọng huyết tủy tự phát kèm theo xuất huyết từ một dị tật mạch máu (u mạch, giãn mạch) tắc động mạch lưng cùng với nhồi máu (nhuyễn tủy), vỡ phình động mạch chủ hoặc xơ cứng động mạch những động mạch lưng nuôi xuất phát từ động mạch chủ dẫn tới nhồi máu (nhuyễn tủy) là những loại hay gặp nhất của liệt hai chân đột ngột (hoặc tứ chi nếu cổ bị liên lụy); Viêm tủy hậu nhiễm khuẩn hoặc hậu tiêm chủng, viêm tủy mất myelin cấp tính (bệnh Devic nếu thị thần kinh bị ảnh hưởng) viêm tủy hoại tử và áp xe quanh màng cứng hoặc xuất huyết kèm theo chèn ép tủy sống có chiều hướng phát triển phần nào chậm hơn sau hàng giờ hoặc hàng ngày, song cũng có thể bắt đầu cấp tính. Bệnh bại liệt ở những nước tiêm chủng không đầy đủ, biểu hiện như rối loạn thuần túy vận động với viêm màng não, và phải phân biệt với những bệnh tủy cấp tính khác.

Liệt hai chân bán cấp hay mạn tính ở người lớn có thể xảy ra trong bệnh xơ cứng rải rác thoái hóa phối hợp bán cấp, u tủy sống, vỡ đĩa cổ, thoái hóa cột sống cổ, viêm màng não tủy giang mai, nhiễm khuẩn quanh màng cứng mạn tính (nấm hoặc những bệnh u hạt khác), bệnh hệ vận động, liệt cứng hai chân có tính gia đình và bệnh rỗng tủy (xem chương 353 bàn về các bệnh ở tủy sống này).

Nhiều loại viêm đa thần kinh và viêm đa cơ phải xét đến để chẩn đoán phân biệt, bởi các bệnh này cũng có thể gây liệt nhẹ hai chân, thất điều Friedreich và liệt hai chân có tính gia đình, loạn dưỡng cơ tuần tiến và các loại viêm đa thần kinh mạn tính có chiều hướng xuất hiện ở cuối tuổi thơ và thuổi thiếu niên, và tiến triển chậm.

Liệt hai chân (hoặc liệt nhẹ hai chân) có thể do tổn thương ở vùng vỏ não dành cho chân. Phân bố nhồi máu não ở động mạch (động mạch não trước) hoặc tĩnh mạch (tĩnh mạch dọc trước và tĩnh mạch não nhánh) là nguyên nhân của liệt hai chân cấp tính; U màng não cạnh dọc là nguyên nhân của liệt hai chân mạn tính không đối xứng. Những dấu hiệu thường gặp khác như lú lẫn, sững sờ, hoặc động kinh chỉ rõ khu trú ở não và không đặt thành vấn đề chẩn đoán phân biệt.

Liệt tứ chi Tất cả những gì đã nói về nguyên nhân thông thường của liệt hai chân cũng có thể áp dụng cho liệt tứ chi trừ phi tổn thương ở đoạn cổ hơn là đoạn ngực và thắt lưng của tủy sống. Khu trú tổn thương ở đoạn cổ dưới và lôi cuốn nửa trước của tủt sống, như trong tắc động mạch lưng trước, sẽ gây liệt tay nhẽo, mất phản xạ và liệt cứng chân (hội chứng lưng trước). Chỉ có một ít điểm khác giữa các hội chứng chung liệt hai chân và liệt tứ chi. Tai biến mạh máu não lặp đi lặp lại có thể dẫn đến liệt nửa người hai bên, thường thường kèm theo liệt giả hành tủy.

Liệt riêng biệt Liệt riêng biệt các nhóm cơ thường chỉ rõ một tổn thương ở một hoặc nhiều dây thần kinh ngoại biên. Chẩn đoán tổn thương ở một dây thần kinh ngoại biên riêng biệt dựa trên cơ yếu hoặc liệt cơ hoặc nhóm cơ, rối loạn hoặc mất cảm giác theo phân bố của dây thần kinh có vấn đề (chương 355). Cắt đứt hoàn toàn hoặc tổn thương nặng một dây thần kinh ngoại biên thường kèm theo theo những cơ mà nó chi phối, và mất các phản xạ gân. Thay đổi dinh dưỡng ở da, móng, và mô dưới da có thể xảy ra. Điều quan trọng đáng kể là quyết định xem tổn thương chỉ nhất thời (phong bế dẫn truyền) hay là mất liên tục các sợi trục, cần phải tái sinh dây thần kinh thì mới hồi phục. Ở đây điện cơ đồ có giá trị.

SƠ ĐỒ KHÁM LIỆT VẬN ĐỘNG VÀ MẤT DÙNG ĐỘNG TÁC

Bước thứ nhất là nhìn chi bị liệt, ghi tư thế của chi, có teo cơ hay không, có phì đại và rung giật bó hay không. Teo nhẹ có thể do không sử dụng, bất cứ vì nguyên nhân gì, nghĩa là đau, cố định do kết quả của đánh, hoặc bất cứ loại liệt nào. Teo rõ rệt thường chỉ xảy ra do mất thần kinh sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Yêu cầu bệnh nhân vận động mỗi nhóm cơ, rồi xác định múc độ và ghi lại sức mạnh , sự dễ dàng của vận động.

Sau đó quyết định quy mô của vận động thụ động bằng chuyển động mọi khớp. Việc này cung cấp thông tin liên quan đến thay đổi trương lực cơ, nghĩa là giảm trương lực hay cứng cơ. Dùng những thao tác này cũng có thể phát hiện trật khớp, khớp bị bệnh, hoặc cứng khớp. Khi đó, thử các phản xạ gân. Khám thường lệ là cố gắng gợi ra xem có rung giật mạnh (tăng lên khi liệt giả hành tủy) và các phản xạ chuyển ngửa, cơ nhị đầu, cơ tam đầu, cơ tứ đầu hay không, rồi thử phản xạ da ở bụng và gan bàn chân.

Nếu không có dấu hiệu bệnh của nơron vận động trên hoặc dưới, song một số động tác thực hiện không được hoàn hảo thì phải tìm rối loạn cảm giác tư thế, mất phối hợp do não hoặc cứng cơ kèm thêm tư thế và vận động bất thường do bệnh của hạch đáy. Khi không có các rối loạn này, có khả năng tìm một rối loạn mất dùng động tác bằng cách quan sát những vận động của bệnh nhân và những vận động theo mệnh lệnh đặc hiệu và cử chỉ.

Liệt hysteria có thể gây rắc rối. Thường thường dễ phân biệt với bệnh mạn tính của nơ ron vận động dưới do vẫn còn phản xạ và không có teo cơ nặng. Khó khăn chẩn đoán chỉ xuất hiện trong một số trường hợp cấp tính bệnh của nơron vận động trên và không có mọi thay đổi thông thường về phản xạ và trương lực cơ. Trong liệt hysteria một bên tay hoặc một bên chânn hoặc cả một nửa thân có thể bị ảnh hưởng. Dáng đi hysteria đôi khi là chẩn đoán (chương 16). Thường thường mất mọi loại cảm giác (xúc giác, đau, ngửi và nghe) ở bên liệt, một nhóm thay đổi cảm giác không bao giờ thấy trong bệnh não hữu cơ. Yêu cầu bệnh nhân cử động các chi bị; vận động chậm và giật mạnh, đôi khi co cứng đồng thời hoặc từng hồi cả các cơ chủ vận và cơ đối lập. Dấu hiệu Hoover và phản xạ Babinski kết hợp gấp chân có ích để phân biệt hysteria với liệt nửa người hữu cơ.

Để làm rõ dấu hiệu Hoover, để bệnh nhân nằm ngửa và yêu cầu giơ một chân lên còn chân kia bị giữ lại; ở người bình thường, gót chân bên đối diện đè mạnh xuống, và cũng thấy đúng như thế khi bệnh nhân liệt hữu cơ nửa người cố gắng giơ chân bị liệt lên. Người hysteria cũng đè chân giả định liệt mạnh hơn trong điều kiện đó so với khi yêu cầu trực tiếp làm như thế. Muốn thực hiện thử nghiệm Babinski kết hợp gập chân, yêu cầu bệnh nhân bị liệt hữu cơ nửa người ngồi lên, không dùng tay nâng đỡ, khi

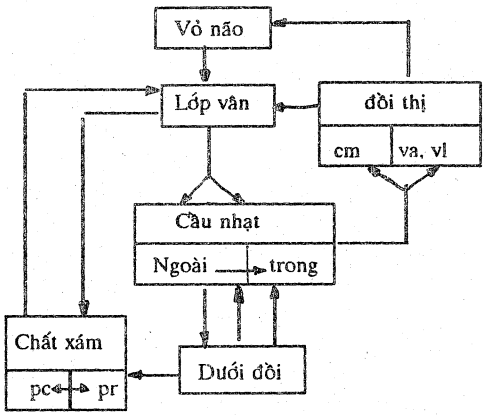
làm như thế chân liệt hoặc yếu gấp ở háng và gót chân nâng lên khỏi giường, trong khi gót của chân lành đè xuống giường. Không có dấu hiệu này ở liệt hysteria nửa người.

HẠCH ĐÁY

Hạch đáy phục vụ cho các chức năng khác với những chức năng của bó tháp (vỏ - tủy sống). Thuật ngữ *ngoại tháp* nhấn mạnh sự phân biệt này và lưu ý đến một tập hợp những bệnh thần kinh gây nên do tổn thương ảnh hưởng đến hạch đáy. Những ví dụ quen thuộc bao gồm bệnh Parkinson, bệnh Huntington và bệnh Wilson. Phần này xem xét lại hạch đáy và mô tả các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng xuất hiện khi rối loạn chức năng hạch đáy.

Hình 15-2. Sơ đồ giản lược những liên hệ thần kinh lớn giữa hạch đáy, đồi thị và vỏ não. Phóng chiếu từ đoạn trong của cầu nhạt là đường dẫn truyền ly tâm chính đi từ hạch đáy.

Viết tắt : pc = phần đặc; pr = phần lưới, cm = giữa trung tâm, va = bụng trước; vl = bụng bên.



LIÊN HỆ GIẢI PHẪU VÀ CÁC CHẤT DẪN TRUYỀN NƠ RON TRONG HẠCH ĐÁY

Hạch đáy là những khối chất xám dưới vỏ, thành từng đôi, làm thành những nhóm nhân khác về mặt giải phẫu học; Nhân lớn nhất là nhân đuôi và nhân vỏ hến (putamen) (gọi chung là lớp vân), các đoạn trong và đoạn ngoài của cầu nhạt, nhân dưới đồi và chất đen (hình 15 - 2). Lớp vân nhận các đầu vào hợp lưu từ nhiều nguồn bao gồm vỏ não, nhân đồi thị, nhân đan thân não và chất đen. Các nơron vỏ não bóng chiếu vào lớp vân giải phóng ra acid-amin glutamat kích thích. Những nơ ron phóng chiếu vào lớp vân từ nhân đan tổng hợp và giải phóng serotonin (5 - HT). Nơron ở phần đặc của chất đen tổng hợp và giải phóng ra dopamin (DA), tác động như là chất dẫn truyền nơron ức chế các nơron vân. Chưa rõ các phóng chiếu vào đồi thị giải phóng ra chất dẫn truyền nào. Chất vân chứa hai lớp tế bào khác nhau: nơron mạch vòng tại chỗ, với những sợi trục không phóng chiếu quá giới hạn của nhân và những nơron khác với những nơron phóng chiếu lên cầu nhạt và chất đen. Các nơron mạch vòng tại chỗ tổng hợp và giải phóng Ach, GABA và các peptid thần kinh, kể cả somatostatin và polypeptid ruột tác động lên mạch máu. Các nơron vân ức chế phần lưới của chất đen giải phóng ra GABA, trong khi những nơron kích thích chất đen giải phóng ra chất P (hình 15 - 3). Các chất dẫn truyền giải phóng ra trong các phóng chiếu vân vào cầu nhạt bao gồm GABA, enkephalin, và chất P.

Các sợi trục xuất phát từ đoạn trong của cầu nhạt làm thành phóng chiếu chi lưu chính từ hạch đáy. Có phóng chiếu ồ ạt chung quanh và xuyên qua vỏ bọc trong (vòng móc và bó bèo đi qua vùng Forel) đến bụng trước và bụng bên đồi cũng như đến nhân đồi bên trong lá, kể cả nhân giữa trung tâm. Các hóa chất dẫn truyền do đường này giải phóng ra chưa được biết. Những phóng chiếu chi lưu khác đi từ hạch đáy bao gồm những liên hệ tiết dopamin từ chất đen tới các vùng vỏ não viền và trán. Phần lưới của chất đen cũng gửi những phóng chiếu tới nhân đồi thị và tới colliculus trên.

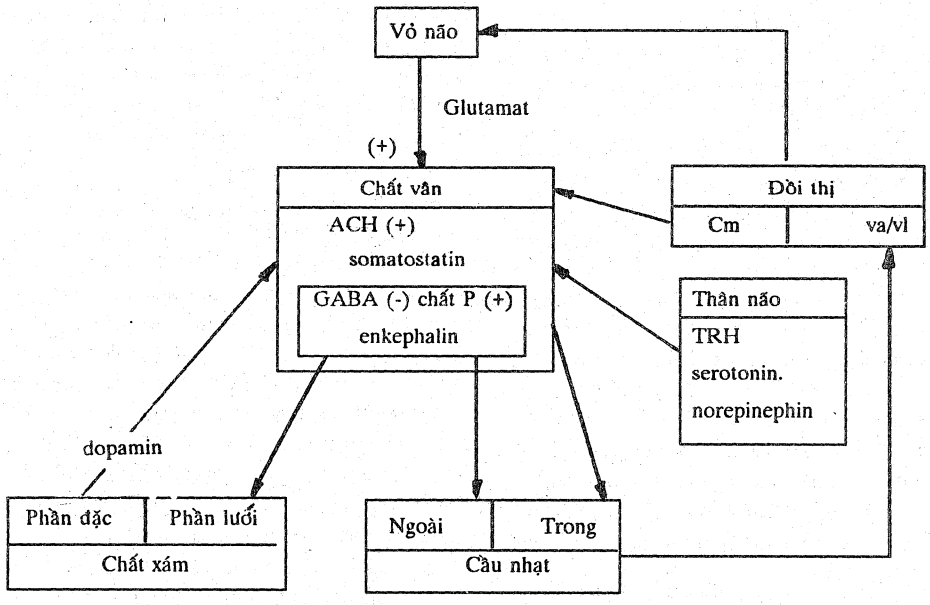
Những nghiên cứu giải phẫu học mới đây đã làm sáng tỏ việc phân bố ở vỏ não các thớ đồi thị đi lên. Các nơron bụng đồi phóng chiếu lên các vỏ não vận động và trước vận động; các nhân đồi thị giữa phóng chiếu trước hết lên vỏ não trước trán. Vỏ não vận động phụ nhận đầu vào nổi bật từ hạch đáy kể cả phóng chiếu tiết dopanin từ chất đen còn vỏ não vận động đầu tiên và trước vận động nhận đầu vào nhiều nhất từ tiểu não. Có một loạt những đường nhánh song song nối lại với nhau những cấu trúc hạch đáy đặc hiệu và các vùng vỏ não. Tuy rằng những cơ chế chính xác mà những đầu vào khác nhau được diễn dịch thành những động tác tùy ý chưa biết chắc chắn, nhưng rõ ràng hầu hết những ảnh hưởng của hạch đáy và não đến hệ vận

động được thu lại qua mặt bụng của nhân đồi thị. Đầu ra lớn từ não, xuất phát từ tiểu não, đi qua cuống não trên, tận cùng ở các thố đồi thị nhạt ở nhân bụng trước và bụng bên đồi thị. Vùng đồi thị này làm thành một khâu nối chủ yếu trong hệ các thố đi lên từ hai hạch đáy và tiểu não tới vỏ não vận động. Mặc dù bản chất có vẻ chủ chốt của các cấu trúc này, tổn thương ở bụng đồi thị có thể làm mất rung chủ yếu quen thuộc hoặc cứng và rung của bệnh Parkinson không làm suy giảm chức năng. Các thố đồi thị - vỏ đi lên qua vỏ bọc trong và chất não trắng, cho nên tổn thương ở các phần vỏ não này có thể ảnh hưởng đồng thời đến cả hệ vỏ - tủy sống và hệ ngoại tháp

Các sợi trục của một số nơron vỏ não làm thành vỏ bọc trong (đường vỏ - hành tủy và vỏ - tủy sống); cái này và những cái khác đều phóng chiếu vào chất vân. Nó làm thành một vòng hoàn toàn - từ vỏ não đến chất vân, tới cầu nhạt, đồi thị, tới vỏ não. Những sợi trục xuất phát từ nhân giữa trung tâm của đồi thị phóng chiếu ngược tới chất vân, như vậy hoàn chỉnh vòng dưới vỏ từ chất vân tới cầu nhạt tới nhân giữa trung tâm tới chất vân. Có một vòng dưới vỏ khác giữa chất vân và chất đen. Các nơron tiết dopamin ở phần đặc của chất xám phóng chiếu tới chất vân và tách riêng các nơron vân giải phóng ra GABA và chất P, gửi phóng chiếu tới phần lưới của chất đen. Có liên hệ qua lại giữa phần lưới và phần đặc của chất đen, phần lưới gửi phóng chiếu tới bụng đồi thị, colliculus trên cũng như các cấu trúc tổ chức lưới. Nhân dưới đồi nhận các thố từ vỏ não mới và từ đoạn ngoài của cầu nhạt; các nơron bên trong nhân dưới đồi tạo thành những liên hệ qua lại với đoạn ngoài của cầu nhạt và cùng gửi các sợi trục tới đoạn trong của cầu nhạt và phần lưới của chất đen. Các hóa chất thần kinh liên quan đến các đường này chưa được biết, mặc dùng bao hàm cả GABA.

SINH LÝ CỦA HẠCH ĐÁY

Ghi lại từ các nơron ở cầu nhạt và chất đen khi thức, khẳng định chức năng vận động chính của hạch đáy. Các tế bào ở những vùng này rõ ràng tham gia vào khởi đầu vận động bởi chúng làm tăng tốc độ khởi động trước khi nhận thấy vận động



Hình 15-3. Giản đồ các tác dụng kích thích và ức chế của các chất điều tiết thần kinh do các nơron giải phóng ra ở các đường hạch đáy. Vùng ở trong đường chấm chấm trong chất vân chỉ những nơ ron có hệ phóng chiếu ly tâm. Các chất dẫn truyền khác của chất vân có trong các nơ ron nội tại. Dấu (+) chỉ tác dụng kích thích sau synap Viết tắt: cm: nhân giữa trung tâm, TRH: hocmon giải phóng thyrotropin, va/vl: Bụng trước và bụng trên

trên lâm sàng hoặc phát hiện bằng điện cơ đồ. Giảm tải ở hạch đáy liên quan chủ yếu đến vận động của chi bên đối diện hơn là chi cùng bên. Nhiều nơron tăng tốc độ khởi động khi vận động chậm (lên dốc). Song một số nơ ron khác giảm tải trong những vận động nhanh hơn (đạn đạo). Có vùng định vị khu trú của chân, tay và mặt ở đoạn trong của cầu nhạt và phần lưới của chất xám. Nhận xét này giải thích khả dĩ sự xuất hiện rối loạn vận động hạn chế: Rối loạn trương lực từng ổ và rối loạn vận động chậm miệng - lưỡi - hàm là kết quả của tổn thương sinh hóa khu trú ở cầu nhạt hoặc chất đen chỉ ảnh hưởng đến vùng đại diện cho tay hoặc mặt.

Tuy hạch đáy là một nhân vận động, nhưng không xác định được một loại vận động đặc hiệu của hạch đáy. Những giả thuyết về chức năng của hạch đáy ở người dẫn ra tư đồng liên quan giữa các dấu hiệu lâm sàng và vị trí của các tổn thương bệnh lý ở những bệnh nhân có bệnh ngoại tháp. Hạch đáy là một chùm nhân tập trung xung quanh cầu nhạt, tuy qua đó các xung động được truyền đến đồi thị và từ đó, đến vỏ não (hình 15.2) . Các nơron ở mỗi nhân vệ tinh góp phần vào những xung động kích thích và ức chế, và tổng các ảnh hưởng này đối với đường dẫn truyền chính từ hạch đáy tới đồi thị và vỏ não, thay đổi đi bởi tiểu não, quyết định chức năng vận động nhẹ nhàng khi biểu hiện thông qua các đường vỏ-tủy sống và vỏ đi xuống khác.

Nếu một hoặc nhiền nhân hỗ trợ bị tổn hại, tổng những xung động tới cầu nhạt thay đổi và có thể xuất hiện rối loạn vận động; trong đó vận động không tùy ý lộn xộn, mạnh bên nửa người là bi đát nhất. Tổn hại nhân dưới đồi rõ ràng làm mất các ảnh hưởng ức chế tới chất đen và cầu nhạt. Kết quả là những vận động không tùy ý, mạnh, quay nhanh của tay bên kia và chân bên kia. Cũng tương tự như thế, tổn hại nhân đuôi thường đưa đến múa vờn, trong khi hiện tượng ngược lại bất động, điển hình xảy ra khi các tế bào sản sinh dopamin ở chất xám bị thoái hóa, làm nhân đuôi nguyên vẹn được thoát ức chế. Tổn thương giới hạn ở cầu nhạt gây rối loạn trương lực gấp và rối loạn các phản xạ tư thế

DƯỢC LÝ THẦN KINH CỦA NHÂN ĐÁY: NHỮNG NGUYÊN TẮC CHUNG

Việc truyền thông tin từ một tế bào sang tế bào khác ở hệ thần kinh của loài động vật có vú thường liên quan đến một hay nhiều hóa chất giải phóng ra ở nơron thứ nhất đi tới một vị trí nhận cảm đặc hiệu ở nơron thứ hai, do đó làm thay đổi các thuộc tính lý hóa của nơ ron thứ hai. Các hóa chất có tên chung là chất điều tiết thần kinh. Có ba lớp chất điều tiết thần kinh khác nhau: dẫn truyền thần kinh, điều tiết thần kinh và hormon thần kinh. Dẫn truyền thần kinh như Catecholamin, GABA và Ach là những chất biết rõ nhất và là lớp các chất dẫn truyền thần kinh quan trọng nhất trên lâm sàng. Chúng gây ản tàng ngắn, tác dụng sau synap ngắn (nghĩa là khử cực) gần điểm giải phóng ra. Các chất điều tiết thần kinh như endorphin, somastatin và chất P cũng tác dụng gần điểm giải phóng, song không gây khử cực nơron. Các chất điều tiết thần kinh rõ ràng có thể làm tăng hoặc giảm tác dụng của các chất dẫn truyền thần kinh kinh điển . Nhiều nơron chứa đựng các chất dẫn truyền thần kinh cũng chứa đựng các peptid điều tiết thần kinh. Chất P cùng tồn tại bên trong các nơron đan tổng hợp 5 - HT; chẳng hạn, và polypeptid tác dụng lên mạch máu ruột cùng tồn tại với Ach ở nhiều nơron vỏ tiết cholin; Các hormon thần kinh vasopressin, angiotensin II khác với chất điều hòa khác vì được giải phóng ra bên trong dòng máu và mang đến các nhận cảm ở xa. Tác dụng của chúng chậm nhưng kéo dài. Sự phân biệt giữa các lớp chất điều hòa thần kinh không tuyệt đối. Chẳng hạn DA tác dụng như một chất dẫn truyền thần kinh ở nhân đuôi sông chắc chắn rằng cũng tác động như một hormon thần kinh ở đồi thị.

Các chất của lớp dẫn truyền thần kinh được nghiên cứu kỹ hơn cả ở hạch đáy, và là những chất bị hầu hết các thuốc tác dụng lên. Các chất dẫn truyền thần kinh được tổng hợp ở các đầu nút trước synap của nơron và vài chất như catecholamin và Ach được giữ trong các túi. Khi một xung động điện tới, các chất dẫn truyền thần kinh được giải phóng từ các đầu mút trước synap vào khe synap, tỏa lan ra chỗ khuyết synap và kết hợp với những vị trí nhận cảm đặc hiệu ở tế bào sau synáp. Điều này mở đầu hàng loạt những thay đổi lý - hóa, tổng những ảnh hưởng kích thích và ứng chế sau synap quyết định khả năng giảm tải của nơron. Các amin tạo sự sống DA, norepinephrin (NE) và 5 - HT mất hoạt tính khi đi vào các đầu mút trước synap. Ach mất hoạt tính do thủy phân trong synap. Cũng có những vị trí nhận cảm ở đầu nút trước synap gọi là tự nhận cảm, và kích thích nó thường thường làm giảm tổng

hợp và giải phóng ra chất dẫn truyền. Ái lực của một tự nhận cảm đối với dẫn chất truyền thần kinh thường lớn hơn ái lực của nhận cảm sau synap. Các thuốc kích thích tự nhận cảm DA có thể có khả năng làm giảm dẫn truyền dopamin và có thể có ích để chữa rối loạn tăng vận động như bệnh Huntington, và rối loạn vận động chậm. Có thể chia nhỏ hơn nữa các nhận cảm dựa trên đáp ứng với thuốc. Ít nhất có hai quần thể riêng biệt các nhận cảm DA: Kích thích các vị trí D-1 hoạt hóa adenylat cyclaza, trong khi kích thích nhận cảm D-2 thì không. Hoạt chất bromocriptin của hạt cựa, dùng để chữa bệnh Parkinson, kích thích D-2 song lại phong bế các nhận cảm D-1; hầu hết các thuốc ức chế thần kinh phong bế các nhận cảm D-2

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA TỔN THƯƠNG HẠCH ĐÁY

Mất vận động Các bệnh ngoại tháp được phân tích theo những đường lối thần kinh kinh điển thành suy giảm chức năng nguyên phát (triệu chứng âm tính do mất liên lạc) và tác dụng giải phóng thứ phát (dấu hiệu dương tính do hoạt động quá mức); mất vận động là dấu hiệu âm tính hoặc suy giảm chính. Mất vận động là bệnh nhân mất khả năng thay đổi hoạt động và thực hiện những động tác tùy ý thông thường một cách nhanh chóng và dễ dàng. Thuật ngữ *vận động chậm chạp và vận động kém* dùng để mô tả những mức độ rối loạn ít hơn. Trái với liệt là triệu chứng âm tính của tổn thương đường vỏ - tủy sống, sức mạnh vẫn còn mặc dù chậm đạt được sức mạnh cao điểm. Mất vận động cũng khác với *mất dùng động tác*, trong đó mệnh lệnh phải làm một động tác đặc biệt không bao giờ đạt đến các trung tâm vận động điều khiển vận động mong muốn. Mất vận động là đặc điểm chủ yếu nhất gây bất lực trong bệnh Parkinson; Bệnh nhân mất vận động bị bất động nặng và ít hoạt động. Họ ngồi im lìm rất lâu không thay đổi tư thế, ăn uống, mặc quần áo, tắm mất hai lần số giờ hơn bình thường. Vận động nghèo nàn tự nó bộc lộ mất các vận động tự động kết hợp như nháy mắt, đung đưa tay tự do khi đi lại. Mất vận động có lẽ giải thích những dấu hiệu thông thường của bệnh Parkinson như mặt đờ, nói nhỏ, viết chữ nhỏ, đang ngồi ghế đứng dậy đi khó. Tuy các chi tiết sinh lý bệnh chưa biết chắc chắn, phân tích lâm sàng ủng hộ giả thuyết rằng hạch đáy chịu trách nhiệm chính thực thi tự động các kế hoạch vận động đã học được. Dấu hiệu dược lý thần kinh gợi lên rằng bản thân mất vận động là kết quả của suy giảm DA.

Cứng cơ *Trương lực cơ* là mức chống lại khi một chi thư giãn chống lại vận động thụ động. Khi cứng cơ, các cơ co cứng liên tục và luôn luôn chống lại vận động thụ động. Cứng thứ phát sau rối loạn ngoại tháp có thể hơi giống với co cứng do tổn thương đường vỏ - tủy sống, trong đó cũng làm tăng trương lực cơ. Một ít hướng dẫn lâm sàng giúp phân biệt hai bệnh này bên giường bệnh. Sự phân bố trương lực tăng trong cứng cơ và co cứng thường khác nhau. Mặc dù cứng cơ có cả ở 2 nhóm cơ gấp và cơ duỗi, nó có phần nổi bật hơn ở các cơ giữ tư thế. Dễ phát hiện cứng cơ ở các nhóm cơ lớn, song các cơ nhỏ ở mặt lưỡi, hầu cũng thường bị. Trái với cứng cơ, co cứng thường làm tăng trương lực ở các cơ duỗi của chân và cơ gấp của tay. Tính chất tăng trương lực cũng được dùng để phân biệt hai bệnh. Chống lại vận động thụ động là thường xuyên trong cứng cơ, giải thích các từ như chống lại của "ống chì", "dễ uốn". Trong co cứng, có thể có lúc không việc gì, theo kinh điển thường tiếp theo bằng hiện tượng móc dao; cơ không co cho đến khi nào kéo một ít và về sau khi kéo tăng trường lực cơ giảm nhanh. Các phản xạ gân sâu bình thường trong cứng cơ song lại tăng lên trong các tình trạng co cứng. Co cứng là kết quả của hoạt động tăng của cung phản xạ kéo do những thay đổi ở trung ương, song không tăng nhạy cảm của thoi cơ; co cứng có thể mất đi khi cắt rễ lưng sau. Cứng cơ liên quan ít hơn với tăng hoạt động của cung phản xạ theo đoạn và phụ thuộc nhiều hơn vào giảm tải tăng lên của nơron vận động alpha. Một loại cứng cơ đặc biệt là hiện tượng bánh răng, đặc biệt thường thấy trong bệnh Parkinson. Khi theo thụ động cơ tăng trương lực, sự chống lại có thể giật thành nhịp điệu giống như sự chống lại của chi được kiểm soát bởi một bánh cóc.

Múa giật xuất phát từ chữ hy lạp có nghĩa là múa, múa giật nói về những vận động rộng, không nhịp điệu, thuộc loại mạnh, nhanh, giật và không nghỉ. Động tác múa giật đáng chú ý ở chỗ không đều, thay đổi , thường thường liên tục, có thể đơn giản hoặc rất tinh xảo và ảnh hưởng đến bất cứ bộ phận nào của thân thể. Tính phức tạp có thể giống các vận động tùy ý, nhưng không bao giờ kết hợp thành một động tác phối hợp trừ bị bệnh nhân sát nhập nó vào một vận động có suy nghĩ để khó nhận thấy

hơn. Những vận động tùy ý bình thường có thể làm được, vì không có liệt song rất nhanh, khó kìm lại và bị biến dạng vì các động tác múa giật. Múa giật có thể toàn thân hoặc giới hạn ở một bên thân mình. Múa giật toàn thân là vận động không tùy ý trong bệnh Huntington và múa giật Sydenham, thường thường lôi cuốn mặt, thân, các chi, thường thấy khi bị ngộ độc levodopa ở những bệnh nhân Parkinson. Một rối loạn khác dạng múa vờn, rối loạn vận động chậm, xảy ra kết hợp với uống thuốc ức chế thần kinh kéo dài. Động tác múa giật trong rối loạn này thường hạn chế ở cơ miệng, lưỡi, hàm, mặc dù thân và các chi có thể bị liên lụy trong những ca nặng. Thuốc an thần như phenobarbital hoặc benzodiazepin được dùng để chữa múa giật Sydenham; thuốc ức chế thần kinh thường dùng để loại bỏ múa giật trong bệnh Huntington. Thuốc làm tăng tiết cholin dẫn truyền thần kinh như phosphatidylcholin và physostigmin đã được dùng để loại bỏ múa giật khoảng 30% bệnh nhân bị rối loạn vận động chậm.

Một loại múa giật kịch phát đặc biệt, đôi khi có những nét rối loạn trương lực hoặc múa giật thỉnh thoảng xảy ra như một rối loạn tự thân trội. Các rối loạn này thường xuất hiện ở tuổi thơ hoặc thiếu niên, và kéo dài suốt đời; bệnh nhân có những cơn kịch phát từ vài phút đến vài giờ. Ở một loại nhỏ đặc biệt múa giật có thể bắt đầu do một động tác tùy ý đột ngột. Rượu, tăng natri huyết và phenytoin có thể xúc tiến múa giật kịch phát, đặc biệt ở những bệnh nhân có múa giật Sydenham ở tuổi thơ. Một vài trường hợp thuốc chống co giật kể cả phenobarbital và clonazepam levodopa trong những trường hợp khác, có thể ngăn ngừa cơn.

Múa vờn: xuất phát từ chữ Hylạp nghĩa là "Không cố định" hoặc "dễ thay đổi", múa vờn có đặc điểm là không giữ vững được các cơ của ngón tay, ngón chân, lưỡi hoặc nhiều nhóm cơ khác theo một tư thế. Tư thế giữ bị gián đoạn bởi những động tác liên tục, chậm và vu vơ. Thấy rõ nhất ở các ngón tay và bàn tay, duỗi chuyển sấp, gấp và chuyển ngửa tay, xen kẽ gấp và duỗi các ngón tay. Động tác múa vờn chậm hơn so với múa giật, song thường thấy những múc độ gọi là múa vờn - múa giật khi khó phân biệt giữa hai cái. Múa vờn toàn thân có thể thấy ở trẻ bị bệnh não tĩnh (bại não); cũng có thể xảy ra trong bệnh Wilson , rối loạn trương lực vặn, và sau thiếu oxy não . Múa vờn sau liệt nửa người ở một bên và đặc biệt xảy ra ở trẻ em bị đột quị. Những bệnh nhân mà múa vờn do bại não hoặc thiếu oxy não có thêm suy giảm vận động mức độ khác nhau do bệnh vỏ - tủy sống kết hợp. Động tác tế nhị của lưỡi, môi, bàn tay thường không làm được, nếu cố gắng làm thì sẽ co cứng tất cả cơ ở một chi hoặc những phần khác nhau của thân mình. Cứng cơ mức độ khác nhau thường kết hợp với mọi dạng múa vờn và có thể giải thích vận động chậm hơn trong rối loạn này, trái với múa giật. Chữa múa vờn nói chung không thỏa mãn, mặc dù có một số bệnh nhân khá hơn với các thuốc dùng để loại bỏ múa giật và rối loạn trương lực.

Rối loạn trương lực Là tăng bất thường trương lực cơ gây ra những tư thế cố định. Một vài bệnh nhân rối loạn trương lực cũng có tư thế thay đổi do những động tác không đều, vặn mạnh, ảnh hưởng đến thân và các chi gây ra những động tác và tư thế thô kệch của thân thể. Co rút di động trong rối loạn trương lực cũng giống như trong múa vờn, song thường chậm hơn, lôi cuốn các cơ trục (thân) hơn là các cơ phụ (các chi). Các vận động loạn trương tăng lên khi vận đông tùy ý , stress cảm xúc và hốt hoảng, giảm đi khi thư giãn và, cũng giống như trong hầu hết rối loạn vận động ngoại tháp, mất hoàn toàn khi ngủ. *Loạn trương lực vặn nguyên phát* trước đây gọi là loạn trương cơ biến dạng thường là di truyền tự thân lặn ở người Do Thái Ashkenazic và như là tự thân trội ở các gia đình không phải là Do Thái. Cũng thường gặp những ca tự phát. Biểu hiện của loạn trương thường bắt đầu ở hai mươi năm đầu cuộc đời. Song cũng có những ca ở người lớn. Co rút vặn toàn thân cũng có thể xảy ra ở trẻ em có vàng da hạt nhân và sau khi thiếu oxy não.

"Loạn trương lực" cũng dùng theo một nghĩa khác. Để mô tả tư thế cố định, có thể là kết quả cuối cùng của bệnh hệ vận động. Chẳng hạn, loạn trương thứ phát của đột quỵ (tay gấp và chân duỗi), thường gọi là loạn trương liệt nửa người, và kết hợp với bệnh Parkinson gọi là loạn trương gấp. Trái với các trạng thái loạn trương thường xuyên này, những thuốc ức chế thần kinh và levodopa ở những bệnh nhân Parkinson, có thể gây ra những tư thế loạn trương và co rút giảm đi một khi ngừng thuốc có hại.

Loạn trương lực thứ phát hoặc thành ổ hay gặp hơn loạn trương vặn và bao gồm những rối loạn như vẹo cứng cổ, chuột rút nhà văn, díp mắt, loạn trương co

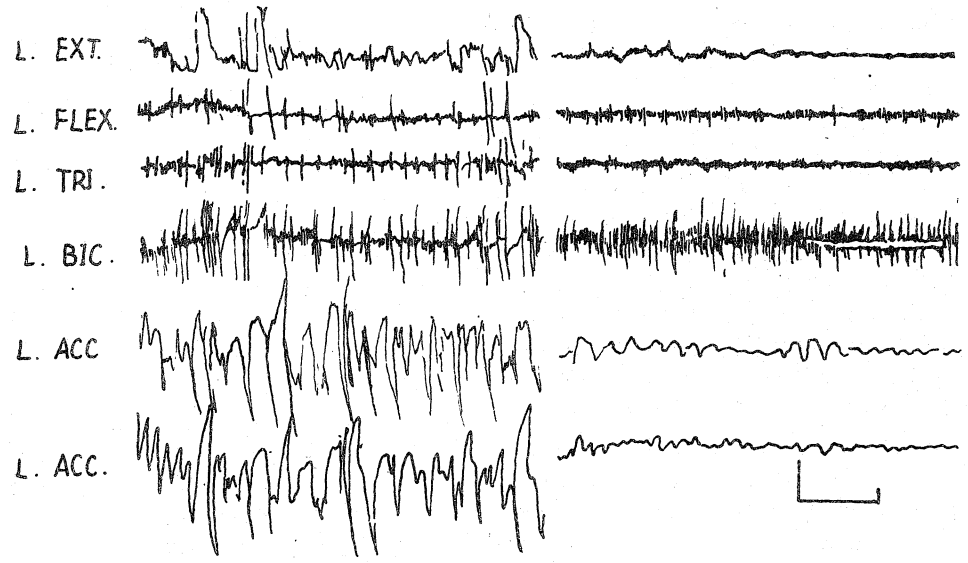
cứng và hội chng Miege. Trong loạn trương thành ổ là một nhóm các triệu chứng có chiều hướng khu trú cao độ, giữ ổn định, không lan ra các phần khác của thân thể. Loạn trương thành ổ xảy ra nhiều hơn ở người lớn và thường là tự phát. Không có di truyền hoặc tiền sử bệnh vẹo cứng cổ là loạn trương thành ổ hay gặp nhất. Thường co rút từng đợt hoặc liên tục cơ ức - đòn - chũm, cơ thang và các cơ khác ở cổ, thường nổi bật ở một bên làm vẹo hoặc nghiêng đầu. Vẹo cứng cổ không tùy ý và không thể ức chế, do đó khác với thói quen co rút hoặc máy giật. Vẹo cứng cổ nặng hơn khi bệnh nhân ngồi, đứng hoặc đi lại, để ngón tay lên cằm hoặc bên hàm nhiều khi giảm nhẹ mất cân bằng cơ. Phụ nữ bị nhiều hơn nam giới hai lần. Tuổi trung bình bắt đầu là 40.

Loạn trương lực vặn được phân loại là một bệnh ngoại tháp mặc dù không nhận thấy tổn thương bệnh lý ở hạch đáy hoặc ở một nơi nào khác trong não. Chưa có điều trị hợp lý vì không có thông tin về dẫn truyền thần kinh bất thường. Điều trị hữu hiệu loạn trương thứ phát cũng không thỏa mãn hơn điều trị loạn trương vặn. Đôi khi dấu hiệu giảm đi khi dùng thuốc an thần như benzodiazepin và thuốc kháng tiết cholin liều cao. Levodopa có ích trong một vài trường hợp. Liệu pháp phản hồi sinh học đôi khi có lợi, song chữa tâm bệnh vô hiệu. Khi vẹo cứng cổ nặng, cắt thần kinh của các cơ bị (C1 - C3 hai bên và C4 một bên) có kết quả thuận lợi ở hầu hết bệnh nhân. Chữa co díp mắt có kết quả bằng tiêm một dung dịch độc tố botulinum vào các cơ quanh nhãn cầu. Độc tố gây phong bế cơ thần kinh nhẹ; tác dụng chỉ thoáng qua và cứ 2 - 3 tháng lại phải tiêm lại.

Giật cơ Dây là một thuật ngữ mô tả những co cứng cơ không tùy ý, ngẫu nhiên giật cơ có thể xảy ra tự phát khi nghỉ, đáp ứng với một kích thích giác quan, hoặc các vận động không tùy ý. Giật cơ có thể lôi cuốn một đơn vị vận động duy nhất và kích thích bó nhánh, hoặc có thể đồng thời thu hút những nhóm cơ di chuyển chi hoặc làm méo mó những vận động tùy ý. Giật cơ là một triệu chứng xảy ra trong rất nhiều loại rối loạn chuyển hóa chung và rối loạn thần kinh gọi là giật cơ. Giật cơ chủ ý sau thiếu ô xy là hội chứng giật cơ đặc biệt xảy ra như là di chứng của thiếu ôxy não thoáng qua, chẳng hạn như khi tim phổi ngừng một thời gian ngắn. Khả năng nhận thức thường thường vẫn giữ được, tuy vậy có những dấu hiệu tiểu não và các vận động tùy ý bị hư hại do giật cơ lôi cuốn các chi, cơ mặt và cả tiếng nói. Giật cơ làm méo mó mọi vận động và giới hạn nghiêm trọng khả năng ăn, nói, viết hoặc thậm chí đi lại của bệnh nhân. Giật cơ cũng có thể là kết qủa của bệnh ứ lipid, viêm não, bệnh Creutzfeldt - Jacob hoặc bệnh não do chuyển hóa vì suy hô hấp, suy thận mạn tính, suy gan hoặc mất cân bằng các chất điện phân. Giật cơ chủ ý sau thiếu oxy và giật cơ không rõ nguyên nhân có thể chữa bằng 5 - HT tiền thân 5 hydroxy-tryptophan (hình 15.4); chữa luân phiên bao gồm baclofen, clonazepam và acid valproic.

Loạn giữ tư thế Những vận động nhanh, không thành nhịp điệu do gián đoạn ngắn trong co cơ trương lực cơ bản; theo nghĩa đen, có thể coi loạn giữ tư thế như giật cơ âm tính; có thể thấy ở một cơ chủ ý khi co song thường chúng tỏ trên lâm sàng như tư thế sai ngắn, phục hồi nhanh khi duỗi chi chủ ý cùng với gấp lên mặt lưng cổ tay hoặc cổ chân. Loạn giữ tư thế có đặc điểm là có những thời kỳ 50 - 2000 ms im lặng trên điện cơ đồ ở mọi nhóm cơ của một chi (hình 15.5). Kết quả là cổ tay hoặc cổ chân chuyển xuống dưới trước khi hoạt động cơ lấy lại và phục hồi tư thế gốc của chi. Loạn giữ tư thế thường thấy ở cả hai bên trong các bệnh não do chuyển hóa và trong suy gan, nó được mô tả là "gan phần phật". Loạn giữ tư thế có thể gây ra do thuốc bao gồm mọi thuốc chống co giật, và thuốc cản quang metrizamid. Loạn giữ tư thế một bên có thể xảy ra sau các tổn thương não theo phân bố các động mạch não trước hoặc sau. Tổn thương não nhỏ nhất gây loạn giữ tư thế một bên bao gồm các cấu trúc bị phá hủy khi mở đồi thị bụng bên.

Giật rung nửa người là rối loạn tăng vận động có đặc điểm là cử động vung tay mạnh bên đối diện với tổn thương (thường là mạch máu) trong hoặc gần nhân dưới đồi. Các vận động vung mạnh cùng kèm theo xoay vai hoặc háng; có thể duỗi và gấp đồng thời tay và chân. Các cử động không tùy ý tồn tại suốt ngày, nhưng thường thường dịu đi lúc ngủ. Sức mạnh và trương lực cơ có thể giảm chút ít ở các chi bị, các động tác chính xác bị rối loạn, song bệnh nhân không liệt. Cả hai nhận xét thực nghiệm và lâm sàng đều chỉ rõ nhân dưới đồi có lẽ có ảnh



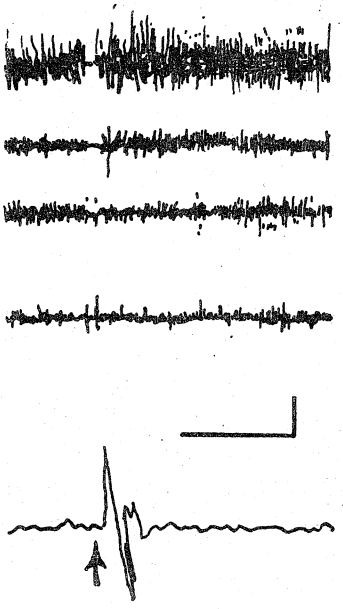
Hình 15. 4. Các đường ghi ở tay trái bệnh nhân bị giật cơ chủ ý (A), cùng với thiếu oxy, trước và (B) trong khi chữa bằng 5 - hydroxytyptophan; ở cả hai đường ghi tay bệnh nhân ngang với vai. Bốn đường trên là điện cơ đồ ở các cơ duỗi cổ tay, cơ gấp cổ tay, cơ tam đầu và cơ nhị đầu. Hai đường dưới là đường đo tốc độ ở góc phải từ góc này sang góc kia. Cỡ ngang là 1 giây. A: vận động liên tục; giật mạnh khi vận động tùy ý, sinh ra do bùng nổ hoạt động điện cơ không thành nhịp đều, cùng với những thời kỳ im lặng rải rác trên điện cơ đồ. Các bất thường trước dương tính và sau âm tính xẩy ra đồng thời ở các nhóm cơ đối lập, B: chỉ còn một ít run không đều, và điện cơ đồ liên tục hơn (trích theo JH Growdon , Neurology 1976)

L. EXT: trái, cơ duỗi; L. FLEX : trái, cơ gấp;L. TRI: trái, cơ tam đầu, L. BIC: trái, cơ nhị đầu. ACC: máy gia tốc.

hưởng kiểm soát cầu nhạt. Tổn hại nhân dưới đồi sẽ phá hoại ảnh hưởng cản trở và đưa đến rung giật nửa người. Hậu quả sinh hóa chính xác của các tổn thương này chưa biết rõ, song dấu hiệu gián tiếp gợi lên rằng cơ tăng trương tiết dopamin ở các cấu trúc hạch đáy còn lại. Chữa bằng các thuốc ức chế thần kinh để phong bế các nhận cảm DA thường có hiệu quả làm mất giật mạnh. Phẫu thuật dành cho những ca khó chữa. Một tổn thương ở cầu nhạt cùng bên, bó đồi hoặc bụng bên đồi cũng có thể làm mất rung giật nửa người và phục hồi chức năng bình thường. Tuy có thể khỏi hoàn toàn, song nhiều bệnh nhân có múa giật nửa người mức độ khác nhau bao gồm tay và chân.

Run. Dấu hiệu thường gặp là rung có nhịp điệu một phần thân thể quanh một điểm cố định. Run thường xẩy ra ở đầu xa của chi, đầu ,lưỡi, quai hàm, ít khi ở thân. Có nhiều kiểu run khác nhau, mỗi kiểu có biểu hiện lâm sàng riêng, sinh lý bệnh và chữa bệnh riêng. Thường nhiều kiểu run khác nhau cùng có ở 1 bệnh nhân và phải chữa riêng. Ở bệnh viện đa khoa, hầu hết bệnh nhân có run thực sự có asterexis như là biểu hiện của một bệnh não nào đó do chuyển hóa. Về lâm sàng, có thể chia nhỏ run tùy theo sự phân bố, biên độ và quan hệ với vận động tùy ý.

Run lúc nghỉ là run thô với tỷ lệ trung bình 4 - 5 lần đập trong 1 giây; thường hay khu trú nhất ở hai tay và thỉnh thoảng ở hàm hoặc lưỡi. Là một đặc điểm của bệnh Parkinson; Thường xẩy ra khi co tư thế (trương lực) của vòng đai cơ của trục và chi khi



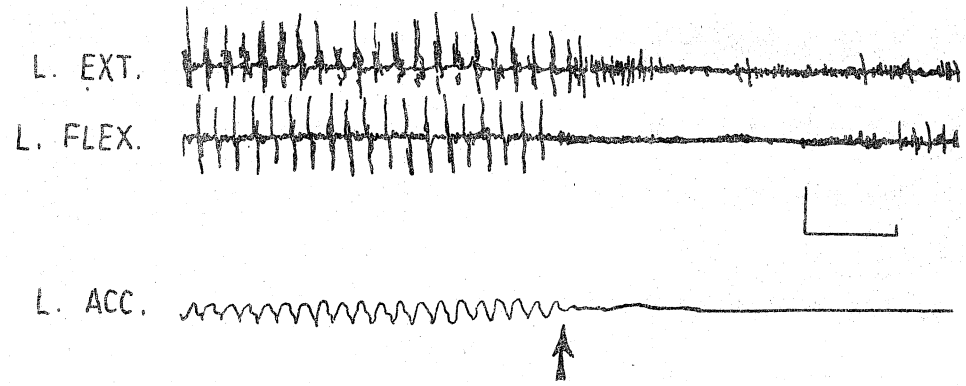
Hình 15.5. Loạn giữ tư thế ghi ở tay trái kéo ra của 1 bệnh nhân bị bệnh não do metrizamid. Bốn đường điện cơ đồ trên giống như ở hình 15.4. Đường ở dưới cùng là đường đo tốc độ ở mặt mu bàn tay. Cỡ ngang: 1 giây. Chú ý điện cơ đồ tùy ý liên tục bị gián đoạn nơi mũi tên do một thời kì im lặng được nối tiếp bằng tư thế sai và hồi phục, ghi bằng máy gia tốc.

chi đang ở tư thế nghỉ. Vận động tùy ý làm nó mất đi nhất thời (hình 15-6). Nếu các cơ ở gần hoàn toàn thư giãn thì run thường biến mất song bệnh nhân trung bình ít khi có được tình trạng này. Một vài trường hợp, run thường xuyên; trường hợp khác run thay đổi từng lúc và có thể lan từ nhóm cơ này sang nhóm cơ khác giống như bệnh tiến triển. Một vài bệnh nhân Parkinson không run; ở những bệnh nhân khác, run có chiều hướng nhẹ nhàng và ít nhiều giới hạn ở các cơ xa, trong khi một số ít bệnh nhân Parkinson và bệnh nhân Wilson (thoái hóa gan-nhân đậu), run rộng hơn và lôi cuốn cả các cơ gần. Nhiều trường hợp cơ cứng cơ mức độ khác nhau kiểu dễ uốn ở chân bị run hoặc ở nơi khác. Tuy đó là nguồn gây bối rối lớn và đôi khi đường như chịu trách nhiệm về mọi khó khăn vận động của bệnh nhân song loại run này ngăn cản các vận động tùy ý hết sức ít. Cũng thường thấy bệnh nhân rung mạnh khi nâng cốc nước đầy đưa lên môi uống sạch không rơi một giọt. Chữ viết của bệnh nhân nhỏ và vặn vẹo (chữ viết nhỏ). Dáng đi có thể khó khăn. Đó là kết hợp run và nghỉ, vận động chậm, cứng cơ, tư thế gấp, không có liệt thật sự, tư thế không ổn định, làm thành hội chứng Parkinson. Thường thường bệnh nhân Parkinson cũng bị run ở mức làm hoảng sợ (một trong những loại run sinh lý tăng lên - xem ở dưới) hoặc run không rõ nguyên nhân có tính gia đình. Cả hai loại đều có thể tăng lên khi mức catecholamin ở trong máu tăng và có thể mất đi do thuốc như propranolol phong bế các nhận cảm tiết adrenalin - béta.

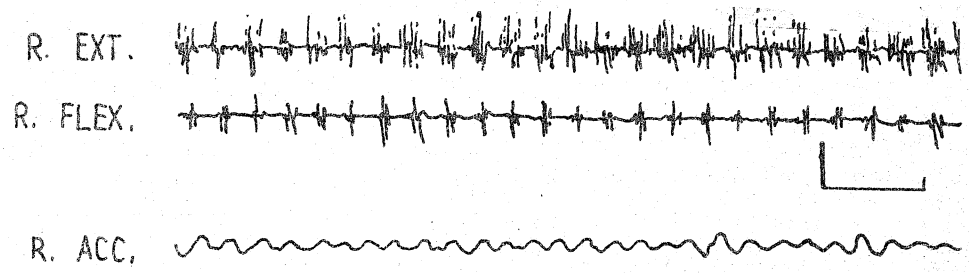
Bảng 15 - 2. Các bệnh làm tăng run sinh lý

Tình trạng tăng tiết adrenalin.
Lo lắng
Thuốc giãn phế quản và các cơ chủ vận khác
Kích thích
Hạ đường huyết
Tăng năng tuyến giáp
Pheochromocytom
Chất chuyển hóa ngoại biên của levodopa.
Tình trạng gây hoảng sợ
Các tình trạng tăng tiết adrenalin khả dĩ
Amphetamin
Thuốc chống trầm cảm
Thôi rượu hoặc thuốc phiện
Xanthin trong trà hoặc cà phê
Các tình trạng không rõ nguyên nhân
Liệu pháp corticoid
Luyện tập
Mệt
Liệu pháp liti

Giải phẫu bệnh chính xác của *run lúc nghỉ* chưa được biết. Trong bệnh Parkinson, các tổn thương trông thấy được nhiều nhất ở trong chất đen. Trong bệnh Wilson, trong đó run lẫn lộn với thất điều do tiểu não, tổn thương tỏa lan. Những người già có thể phát triển run lúc nghỉ, không cứng cơ, vận động chậm, tư thế gấp hoặc vẻ mặt như đeo mặt nạ. Khác



Hình 15.6. Run lúc nghỉ ở bệnh nhân Parkinson. Hai đường trên là ghi điện cơ đồ trên mặt các cơ duỗi và gấp của cổ tay trái. Đường dưới là buộc máy giatốc vào bàn tay trái. Chia đoạn ngang 1". Chú ý run lúc nghỉ là kết quả của co cứng luân phiên các cơ đối lập khoảng 5 Hz. Nơi mũi tên, yêu cầu bệnh nhân gấp cổ tay trái về phía mu, và run lúc nghỉ biến mất. L. EXT: trái - cơ duỗi; L. FLEX: trái - cơ gấp; L. ACC: trái: tăng tốc.



Hình 15-7. Run lúc hoạt động ở bệnh nhân run không rõ nguyên nhân có tính gia đình. Đường ghi ở tay phải, khi bàn tay chủ động gấp về phía mu; nói cách khác, các đường ghi giống như ở hình 15-4; Độ chia ngang: 500 ms, chú ý run lúc hoạt động, bùng nổ của hoạt động điện cơ đồ khoảng 8 Hz. Xảy ra đồng thời ở các cơ đối lập.

với bệnh nhân Parkinson, những người có hội chứng này không tiến dần tới bất lực vận động, run của họ không đáp ứng với thuốc chống Parkinson. Bất cứ trường hợp nào cũng không thể nói trước run có phải là dấu hiệu đầu tiên của bệnh Parkinson hay không. Những bệnh nhân có dáng đi lảo đảo và run khi nghỉ ở đầu gần (run từng đoạn) như một triệu chứng của rối loạn hoạt động hệ tiểu não cũng có thể phân biệt với bệnh nhân Parkinson vì có thất điều và sai tầm.

Run lúc hoạt động là run khi các chi đang hoạt động hoặc đang giữ ở một tư thế nào đó, cũng như khi kéo ra hoặc đang vận động tùy ý. Biên độ run có thể tăng lên chút ít khi vận động của chi phải chính xác hơn, song không bao giờ đạt đến mức tăng như trong thất điều mất tầm. Run lúc hoạt động dễ làm mất đi khi chi thư giãn. Một vài run khi hoạt động là quá mức của *run sinh lý bình thường*. Run sinh lý tăng lên như thế này gặp hết sức nhiều.

Thỉnh thoảng người bình thường cũng bị cũng như bệnh nhân bị run không rõ nguyên nhân có tính gia đình, hoặc bệnh nhân Parkinson. Chúng bao gồm bàn tay kéo ra cũng như đầu, môi và lưỡi. Nói chung là do tình trạng tăng tiết adrenalin và đôi khi là

bệnh sinh (bảng 15 - 2) do thầy thuốc gây nên. Hoạt hóa các nhận cảm bêta 2 ở cơ làm thay đổi các thuộc tính của cơ, gây ra run khi hoạt động. Những thay đổi này được phản ánh ở giảm tải các thoi cơ hợp lưu làm thay đổi lịch trình của hoạt động xung quanh cung phản xạ kéo và làm tăng biên độ của run sinh lý có trước rồi. Chỉ những bệnh nhân không có cung phản xạ kéo mới được miễn dịch với các run này. Các thuốc tác dụng ở ngoại biên làm phong bế các nhận cảm bêta 2 - tiết adrenalin làm giảm run sinh lý tăng lên. Loại run này thấy trong nhiều bệnh nội thần kinh và các tâm bệnh, cho nên khó giải thích hơn run lúc nghỉ.

Có một loại run lúc hoạt động khác, có phần nào chậm hơn, xảy ra như là bất thường thần kinh duy nhất, hoặc tản phát hoặc nhiều người mắc trong một gia đình, gọi là một *run không rõ nguyên nhân* có tính gia đình (hình 15-7). Nó có thể bắt đầu từ tuổi thơ, song thường thường chậm hơn và tồn tại suốt đời. Nó trở thành một nguồn bối rối bởi gợi lên cho người nhìn ấn tượng rằng bệnh nhân nóng nảy. Một điều lạ lùng của run này là uống rượu 1 - 2 lần có thể hết, song trở nên xấu hơn sau khi rượu hết tác dụng.

Run không rõ nguyên nhân có tính gia đình mất đi khi dùng thuốc primidon hoặc thuốc phong bế tiết adrenalin beta hoạt hóa hệ TKTƯ như propanolol.

Run chủ ý là một thuật ngữ còn mập mờ. Các động tác bất thường chắc chắn không phải là chủ ý và cái bất thường được mô tả đúng nhất là thất điều rung lan ra gần hơn là run. Run thật sự có chiều hướng ảnh hưởng đến các cơ ở xa và các cử động có nhịp điệu hơn và có chiều hướng ở trên một bình diện. Thất điều do tiểu não trong đó hướng của một cử động bất thường thay đổi từng giây, đòi hỏi phải thể hiện đầy đủ thực hiện một động tác tùy ý, chính xác và cụ thể. Thất điều không có khi chi không hoạt động tiếp tục và cần phải chính xác cao (chẳng hạn khi đạt đến mục tiêu như mũi bệnh nhân hoặc ngón tay của người khám bệnh, thì xuất hiện giật mạnh và gián đoạn nhịp điệu phần nào việc tiến lên, thêm rung từ bên này sang bên kia. Nó còn tiếp trong một phần của giây hoặc sau khi động tác đã hoàn thành. Sự mất tầm này cản trở nghiêm trọng bệnh nhân làm những động tác khéo léo. Đôi khi cũng bị liên lụy (lảo đảo). Rối loạn vận động nhất thiết chỉ rõ bệnh của hệ tiểu não, kể cả các đường liên hệ của nó. Khi bệnh quá nặng, mọi vận động, kể cả giơ chân tay lên đưa đến rung mạnh như bệnh nhân bất thăng bằng. Tình trạng này đôi khi thấy trong bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Wilson và những tổn thương mạch máu não giữa và dưới đồi, chứ không phải tiểu não.

Tật co quắp và máy giật

Nhiều người có những thói quen vận động suốt đời không thay đổi. Những ví dụ thông thường là khụt khịt, hắng giọng, véo cằm, kéo cổ áo. Những người này nhận thấy rằng những động tác này là tùy ý, song cảm thấy buộc phải làm để giảm bớt căng thẳng. Có thể ức chế các thói quen này trong một thời gian bằng cố gắng chú ý, song chúng lại trở lại khi không chú ý. Một vài trường hợp, chúng trở thành ăn sâu khiến người đó không biết và không kiểm soát được. Trẻ em giữa 5 và 10 tuổi thường hay có tật co quắp

Máy giật có đặc điểm là những vận động rập khuôn không đều, không có mục đích. Hội chứng Gilles de la Tourette là hình thái thông thường và nặng nhất của rối loạn nhiều máygiật. Hội chứng này là rối loạn tâm bệnh với những bất thường vận động và hành vi; nó thường bắt đầu ở hai chục tuổi đầu cuộc đời, ở cháu trai bốn lần nhiều hơn cháu gái. Các triệu chứng vận động bao gồm co rút cơ ngắn và nhiều lần gọi là máy ở mặt, cổ và vai. Các máy nói, bao gồm càu nhàu, sủa cũng thường gặp. Hành vi bất thường bao gồm nói tục (chửi thề và lắp lại những lời tục tĩu), nhại lời người khác. Nguyên nhân của hội chứng Tourette chưa rõ, sinh lý bệnh còn chưa rõ. Chữa bằng các thuốc ức chế thần kinh làm giảm mức độ nặng và tần số các máy giật ở 75 - 90% bệnh nhân với bất kỳ mức độ nặng nào. Clonidin tiết noradrenalin chủ vận cũng đã được dùng để làm mất các triệu chứng của hội chứng Tourette.

KHÁM VÀ CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT CÁC HỘI CHỨNG NGOẠI THÁP

Theo nghĩa rộng, mọi rối loạn ngoại tháp phải được xem xét theo suy giảm nguyên phát (dấu hiệu âm tính) và những hiện tượng mới xuất hiện (tư thế bất thường và vận động không tùy ý). Các triệu chứng dương tính là do thoát ức chế hoặc mất cân bằng của những phần của hệ thần kinh không bị tổn hại. Thầy thuốc phải nghiên cứu kỹ bằng cách quan sát chính xác và mô tả những vận động bất thường chứ đừng chỉ bằng lòng gọi tên bệnh hoặc ép vào một loại hội hợp nào đó. Các hội chứng vận động ngoại tháp phát triển đầy đủ có thể dễ nhận biết không khó khăn gì khi thầy thuốc quen với những bệnh cảnh điển hình. Một hình ảnh tâm trí của bệnh Parkinson, với vận động chậm chạp, mặt ít diễn cảm, run khi nghỉ, cứng cơ, khắc sâu vào trí nhớ. Cũng tương tự như thế. Những méo mó của tư thế bất thường trong loạn trương, dù lan ra các cơ của thân hay chỉ lôi cuốn các cơ ở cổ như trong cứng vẹo cổ cũng dễ nhận biết. Múa vờn với tư thế không ổn định, những vận động không ngừng của ngón tay

và bàn tay và co quắp chủ ý; múa giật với những động tác nhanh và phức tạp, rung giật cơ với những vận động đổi chỗ khắp thân thể là những hội chứng chẩn đoánkhác. Có chiều hướng là một suy giảm nhẹ khi dùng chủ yếu các bộ phận bị trong mọi hội chứng ngoại tháp.

Các hình thái sớm hoặc nhẹ, cũng như mọi bệnh y học khác, chẩn đoán đặc biệt khó. Các ca bệnh Parkinson, khám trước khi xuất hiện run, thường bị bỏ qua. Cân bằng không chắc và dáng đi ngắn (đi bước ngắn) ở người già thường bị quy không đúng là mất tin tưởng và sợ ngã. Bệnh nhân có thể than phiền nóng nảy, bồn chồn, mô tả cứng đờ và đau nhiều chỗ trên thân thể. Bởi không yếu cơ hoặc không thay đổi phản xạ, cho nên có thể coi rối loạn là thấp khớp hoặc thậm chí tâm căn. Bệnh Parkinson thường bắt đầu phân bố liệt nửa người, và vì lẽ đó, chẩn đoán nhầm bệnh là huyết khối não hoặc u. Mặt đờ, dáng đi khập khiễng, cứng cơ nhẹ, không vung tay được tự nhiên khi đi lại, mất một số vận động phối hợp sẽ giúp chẩn đoán. Mọi ca có những triệu chứng ngoại tháp không điển hình phải khám để tìm bệnh Wilson, để tránh bỏ qua một bệnh có thể chữa được. Múa giật nhẹ hoặc mới bị thường nhầm với nóng tính đơn thuần. Quan sát bệnh nhân lúc nghỉ cũng như khi hoạt động là cực điểm để chẩn đoán. Tuy vậy có những trường hợp khó phân biệt những bồn chồn thuần với múa giật sớm, nhất là ở trẻ em, và không có các xét nghiệm để giúp cho chẩn đoán. Những biểu hiện tư thế đầu tiên của loạn trương có thể gợi lên hysteria và chỉ sau này khi bất thường tư thế đã cố định rõ ràng thì mới chẩn đoán chính xác được.

Những rối loạn vận động ít khi xuất hiện dưới dạng thuần túy, và những hội chứng ngoại tháp thường cùng tồn tại với những tổn thương đường vỏ-tủy sống hoặc hệ tiểu não. Chẳng hạn, những hội chứng như liệt trên nhân tuần tiến teo trám - cầu - tiểu não hoặc hội chứng Shy-Drager có nhiều yếu tố của bệnh Parkinson, song cũng có liệt các vận động tùy ý của mắt, thất điều, mất dùng động tác, hạ huyết áp tư thế hoặc co cứng với dấu hiệu Babinski ở hai bên. Bệnh Wilson thường có run khi nghỉ, cứng cơ, vận động chậm, loạn trương, gấp thân mình, song đặc biệt có múa vờn, loạn trương và run chủ ý. Bất thường về cảm xúc hoặc nhận thức cũng là những dấu hiệu của bệnh Wilson.Bệnh Hallervorden-Spatz cũng thể có dạng cứng cơ toàn bộ và loạn thương gấp song đôi khi nhận thấy múa dật - múa vờn. Trong một vài hình thái của bệnh Huntington, nhất là khi bắt đầu từ tuổi trẻ, cứng cơ thay thế cho múa giật - múa vờn. Các rối loạn ngoại tháp khác nhau và vỏ - tủy sống có thể kết hợp ở bệnh nhân có liệt hai bên do não; Một vài bệnh thoái hóa thần kinh trong đó đường vỏ - tủy sống và tổn thương hạch đáy cùng tồn tại đã được mô tả ở chương 350.

Nghiên cứu giải phẫu học và bệnh lý thần kinh hạch đáy cùng với phân tích sinh hóa các chất dẫn truyền thần và hành vi đáp ứng với dược lý thần kinh mang lại cơ sở để hiểu những rối loạn ảnh hưởng đến hạch đáy và hướng dẫn cách chữa. Điều này thấy rõ nhất trong bệnh Parkinson và bệnh Huntington. Trong bệnh Parkinson hàm lượng DA ở chất vân bị kiệt do mất các nơron ở chất đen và thoái hóa các phóng chiếu sợi trục của chúng vào chất vân. Do kết quả giảm giải phóng ra DA, các nơron ở trong chất vân tổng hợp Ach được thoát ức chế. Kết quả là truyền tiết cholin trội tương đối so với truyền tiết dopamin. Như levodopa hoặc bromocriptin, có hy vọng hiệu chỉnh sự mất cân bằng giữa trương lực tiết cho lin và tiết dopamin. Những thuốc này thường chỉ định dùng kết hợp với thuốc chống tiết cholin hiện nay là trị liệu chuẩn trong bệnh Parkinson. Dùng levodopa hoặc bromocriptin quá mức cho bệnh nhân Parkinson có thể gây ra nhiều loại vận động bất thường do kích thích quá mức các nhận cảm DA ở chất vân. Múa giật - múa vờn ở sọ - mặt hay gặp nhất, song múa giật - múa vờn lan rộng hơn, co rút mặt và cổ, tư thế loạn trương, rung giật cơ cũng có thể xảy ra. Mặt khác, dùng các thuốc phong bế các nhận cảm DA (như reserpin hoặc tetrabenazin) có thể sinh ra hội chứng Parkinson ở một người bình thường.

Về nhiều mặt bệnh Huntington là đối lập lâm sàng và dược lý của bệnh Parkinson. Trong bệnh Huntington có đặc điểm là thay đổi nhân cách và sa sút trí tuệ, dáng đi bất thường, múa giật, mất các nơron bên trong nhân đuôi và nhân vỏ hến, kết quả là kiệt GABA và Ach, song vẫn còn DA. Người ta tin rằng các triệu chứng múa giật là kết quả của DA quá mức tương đối so với các chất dẫn truyền khác ở trong chất vân; các thuốc phong bế nhận cảm DA, như thuốc ức chế thần kinh thường thường làm mất múa giật, trong khi levodopa lại làm tăng. Cũng tương tự như thế physostigmin làm tăng dẫn truyền thần kinh, có thể làm mất múa giật, trong khi các thuốc chống tiết cholin lại làm tăng.

Những ví dụ này về dược lý lâm sàng tiếp tục khẳng định có cân bằng tế nhị giữa các xung động hưng phấn và ức chế ở hạch đáy. Ở bất cứ bệnh nhân nào, những biểu hiện lâm sàng khác nhau nhận thấy khi điều trị đều do thay đổi trong môi trường hóa - thần kinh; tổn thương giải phẫu học không thay đổi. Những ví dụ này minh họa cho sức mạnh của trị liệu dược lý thần kinh ở bệnh hạch đáy và cung cấp cơ sở để lạc quan vào khả năng tương lai của thuốc có lợi cho bệnh nhân bị các rối loạn vận động ngoại tháp.

16. THẤT ĐIỀU VÀ CÁC RỐI LOẠN CÂN BẰNG DÁNG ĐI

Khi đánh giá bệnh nhân có rối loạn thần kinh, điều quan trọng là phải hỏi lịch sử của tư thế và dáng đi và khám thường lệ các chức năng này như một phần của khám thần kinh. Tư thế và dáng đi bất thường có thể là kết quả của rối loạn ở nhiều mức của hệ thần kinh và loại bất thường nhận thấy trên lâm sàng thường chỉ rõ vị trí bị tổn thương.

CÁC CẤU TRÚC THẦN KINH CẦN ĐỂ ĐỨNG VÀ ĐI LẠI

Các cấu trúc ở hệ TKTƯ kiểm soát đứng và đi là hạch đáy, một "vùng vận động" ở não giữa, tiểu não, và tủy sống. Vỏ não chắc chắn là quan trọng nhiều mặt của đứng và đi, nhưng trên động vật thí nghiệm, cắt bỏ hoàn toàn vỏ não ở thời kỳ sơ sinh, để lại hạch đáy, đồi thị và các cấu trúc ở thấp, thì đứng và vận động chủ yếu vẫn bình thường. Nếu vỏ não, hạch đáy, đồi thị bị cắt bỏ, để nguyên não giữa và thân não dưới, thì vẫn còn đứng và đi lại được. Kích thích điện "vùng vận động" ở não giữa gây ra các vận động đi, tốc độ và hình thức vận động có thể thay đổi từ đi chậm sang nhanh hoặc phi nước đại khi thay đổi lực kích thích. Vùng này nhận những phóng chiếu từ hạch đáy, kể cả các nhân đuổi đồi bên trong cuống não, và chất xám.

Tủy sống chứa đường vòng nơ ron phối hợp các cơ để vận động. Sau khi thực nghiệm cắt tủy sống ở vùng giữa ngực, các chân sau giữ khả năng hoàn thành các vận động đi phối hợp khi đặt vào một cối xay đang quay. Khi tốc độ của cối xay tăng lên, vận động đi có thể làm cho các vận động đồng thời ở hai chân sau quay nhanh như khi phi nước đại. Sau khi cắt tủy sống ở cao, cả hai chân trước và hai chân sau có thể sinh ra những vận động luân phiên và các bộ chân vẫn phối hợp. Như vậy vòng nơ ron ở tủy sống có thể phối hợp các vận động cả bốn chân. Tiểu não kiểm soát nhiều vận động cẩn thận để đi lại. Cắt bỏ tiểu não sẽ đưa đến những rối loạn nặng đứng và đi.

Tóm lại, đứng là kết quả hoạt động thống hợp của hạch đáy, não giữa, tiểu não và tủy sống. Các đầu và cảm giác từ những vận động của khớp và cơ hợp lưu đem lại những thành tố quan trọng để kiểm soát đi. Không có thông tin cảm giác phản hồi thích hợp mẫu hình đi sẽ bị đập vỡ nghiêm trọng.

TIỂU NÃO Tiểu não không khởi động các vận động song nó làm việc chặt chẽ với vỏ não, hạch đáy và nhiều cấu trúc thân não khi thực thi nhiều loại vận động. Tiểu não cần để giữ tư thế thích hợp và cân bằng để đi và chạy, làm những động tác tế nhị tùy ý như viết, mặc quần áo, ăn, và làm những động tác nhanh luân phiên và lăn đi lăn lại như chơi nhạc cụ hoặc làm việc với máy tính, và để phối hợp những vận động nhẹ nhàng của mắt. Tiểu não có khả năng kiểm soát một số thuộc tính của vận động bao gồm quĩ đạo, tốc độ và gia tốc. Các vận động tùy ý có thể thực hiện khi không có chức năng của tiểu não, song vận động vụng về và lộn xộn... Rối loạn vận động do rối loạn tiểu não gọi là *rối loạn hợp đồng* (cũng gọi là *mất hợp đồng* hoặc *thất điều*).

Tiểu não gồm vùng hình giun ở giữa và hai bán cầu gắn với tủy, cầu não và não giữa bằng 3 cuống ở mỗi bên. Một lớp chất chám, vỏ tiểu não, phủ lên mặt tiểu não và bao lấy lõi trong của chất trắng. Ba đôi nhân tiểu não sâu được vùi trong tiểu não. Từ giữa tới cạnh bên, các nhân này là nhân chóp, nhân xen vào giữa (hình cầu và hình tắc mạch), và nhân có răng.

Tiểu não có 3 thùy: *thùy nhung* - hòn là phần xưa nhất về mặt chủng loại phát triển của tiểu não (cổ tiểu não) gồm các nhung và hàn thành từng đôi. Nó nhận đầu vào chủ yếu từ nhân tiền đình. *Thùy trước*, phần xưa thứ hai (tiểu não cũ - paleocerebellum) có các cấu trúc hình giun và cạnh giun ở phần trên-trước của tiểu não. Nó nhận đầu vào chủ yếu từ tủy sống. Thùy sau lớn nhất và mới nhất về mặt chủng loại phát triển của tiểu não (tân tiểu não) nằm ở giữa hai thùy kia. Thùy sau nhận các phóng chiếu từ các bán cầu não qua nhân cầu.

Vỏ tiểu não có ba lớp: lớp ngoài cùng là lớp phân tử; lớp giữa là *lớp tế bào Purkinje* , và lớp trong cùng là lớp hạt. Các thớ hợp lưu đi đến vỏ tiểu não gửi các phóng chiếu bằng hệ tới các nhân tiểu não sâu và tận cùng hoặc ở lớp tế bào hạt thành những *thớ rêu* hoặc ở các đuôi gai của tế bào Purkinje thành những *thớ leo*. Các thớ rêu hợp lưu dẫn xuất từ tủy sống, nhẫn cầu, các nhận cảm và nhân tiền đình. Thớ leo hợp lưu dẫn xuất đặc biệt từ trám dưới. Cả hai đầu vào thớ rêu và thớ leo đều kích thích các nhẫn tiểu não sâu và vỏ não. Tế bào Purkje cung cấp con đường duy nhất cho mọi thông tin đi

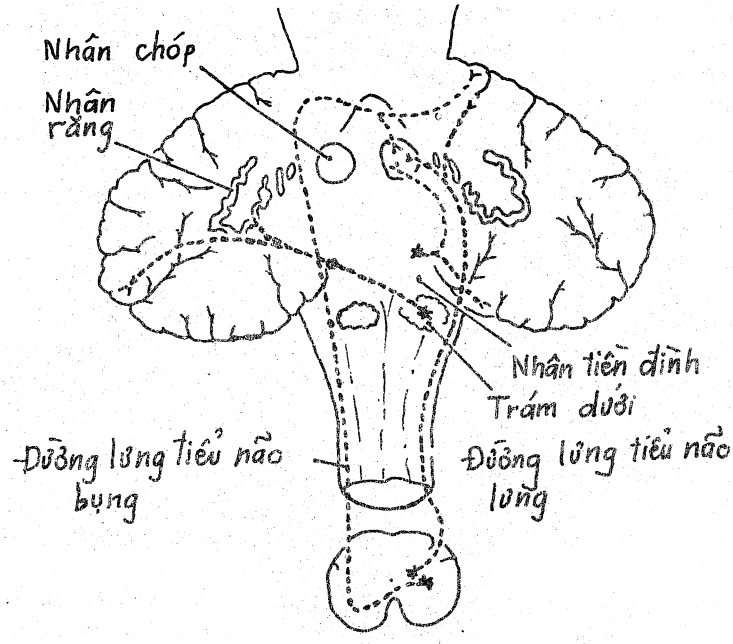
ra từ vỏ tiểu não và ức chế các nhân tiểu não sau và nhân tiền đình.

Các phóng chiếu tới tiểu não cũng xuất phát từ nhân lục và nhân đan của thân não, các thớ hợp lưu tới tiểu não từ nhân lục tiết ra noradrenalin còn thớ từ nhân đan tiết ra serotonin; cả hai bộ hợp lưu đều ức chế. Đã xác định nhiều acid amin giả định là dẫn truyền thần kinh ở tiểu não: glutamat, do các tế bào hạt sử dụng, aspartat do các thớ leo sử dụng và acid γ -aminobutyric do tế bào Purkinje , tế bào Golgi và tế bào rổ sử dụng.

Cuống tiểu não dưới (thể giá chống đỡ) chủ yếu gồm các thớ hợp lưu. Cuống có một đường chi lưu duy nhất. Đường chóp-hành tuỷ, phóng chiếu vào nhân tiền đình và bổ sung vùng tiền đình thông qua tiểu não. Các thớ hợp lưu đi vào cuống tiểu não dưới chỉ ít từ sáu nguồn (hình 16-1): 1- sợi từ dây và nhân tiền đình; 2- sợi trám - tiểu não từ nhân trám dưới; 3- đường lưng - tiểu não ở lưng; 4 - một số sợi từ đường lưng - tiểu não ở lưng; 5- đường góc tiểu não từ nhân góc phụ ở tủy và; 6 - sợi lưới - tiểu não. *Cuống tiểu não giữa* (brachium pontis) chủ yếu gồm các sợi hợp lưu bắt chéo từ nhân cầu ở chất xám của phần đáy cầu (sợi cầu tiểu não hoặc cầu ngang) (hình 16-2). Các phóng chiếu lớn vào nhân cầu bắt nguồn bên trong vỏ não. *Cuống tiểu não trên (brachium conjunctivum)* chủ yếu gồm các phóng chiếu chi lưu từ tiểu não. Các phóng chiếu đoạn, đồi và lưới xuất phát từ các nhân răng và nhân xen vào giữa. Một số sợi của đường chóp - hành tuỷ cũng đi cùng với cuống não trên một đoạn ngắn trước khi đi vào cuống tiểu não dưới. Cuống tiểu não trên chứa các phóng chiếu hợp lưu từ đường lưng - tiểu não bụng, một phần của đường lưng tiểu não mở.

Ngoài các phóng chiếu trực tiếp của tế bào Purkinje lên phần tiền đình, các đường dẫn truyền chi lưu của tiểu não bắt đầu ở các nhân sâu. Nhân chóp giữ các sợi tới nhân lưới và tiền đình của thân não. Các nhân này phóng chiếu vào tủy sống và liên quan với tư thế và cân bằng. Nhân xen vào giữa của mỗi bên tiểu não phóng chiếu các axon thông qua cuống tiểu não trên tới nhân đỏ của phía bên kia. Nhân đỏ phóng chiếu vào tủy sống qua đường đoạn lưng (hình 16-2)

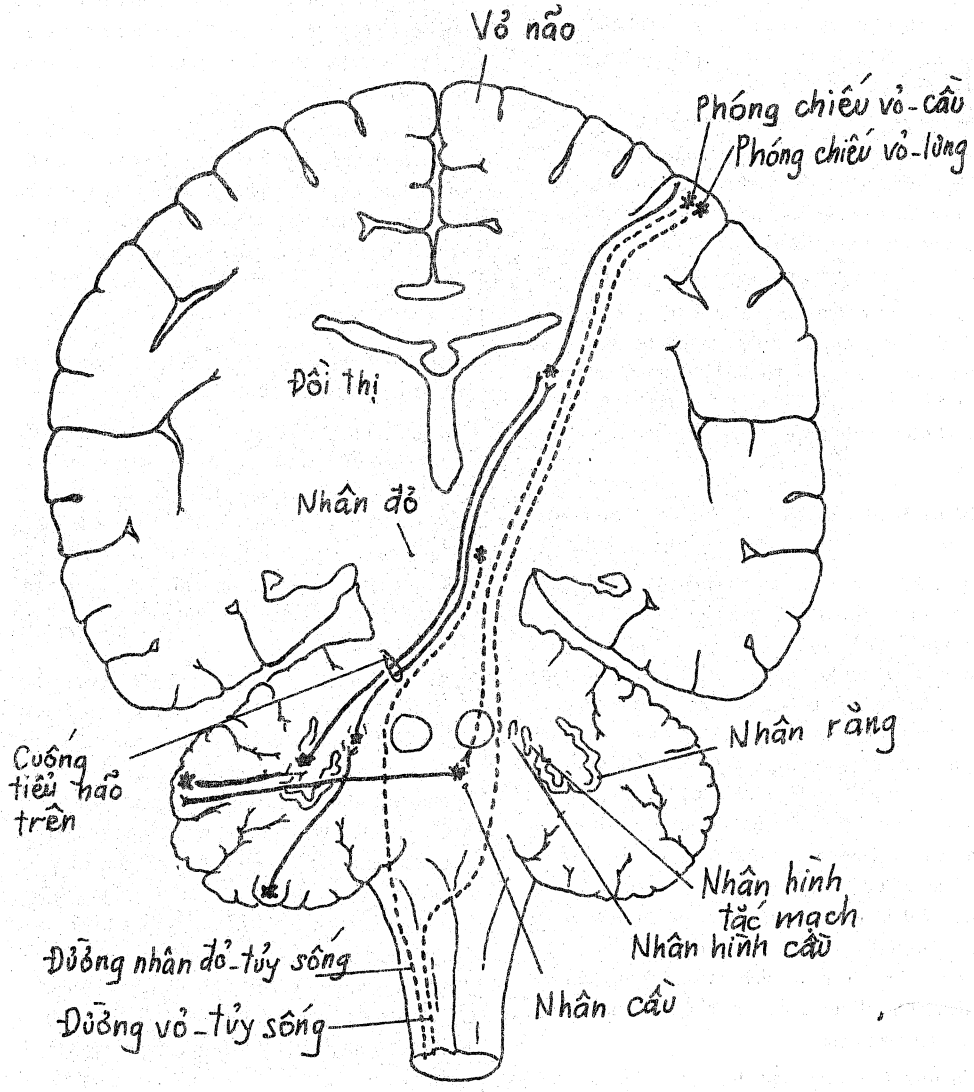
Đường này bắt chéo ở đường giữa và đi xuống dưới



Hình 16-1. Các liên hệ thần kinh trung ương của đường lưng - tiểu não - bụng, nhân chóp và nhân tiền đình.

vào tủy sống. Nguồn gốc của đường dẫn truyền này trong nhân xen vào giữa và phần cuối vào tủy sống ở cùng một bên thân thể. Cả nhân răng và nhân xen vào giữa gửi các sợi thông qua cuống tiểu não trên tới nhân bụng bên phía đối diện của đồi thị. Nhân bụng bên tiếp các sợi tới các vùng vận động của thùy trám cùng bên. Các tận cùng đồi thị trong vỏ não liên hệ với các nơ ron mà những sợi chi lưu đi qua đường tháp và bắt chéo với phía bên kia của tủy sống. Cho nên nguồn gốc của đường dẫn truyền tiểu não - đồi - vỏ não trong các nhân răng và nhân xen vào giữa và tận cùng của nó trong cột lưng, ở cùng bên của thân thể (hình 16.2).

Với mục đích lâm sàng, một phương pháp lâm sàng có ích mô tả tiểu não dựa trên có các vùng đứng dọc. Mỗi nửa tiểu não chia nhỏ thành ba cột dọc xếp từ giữa ra bên, bao gồm vỏ tiểu não, chất trắng nằm bên dưới và nhân tiểu não sâu: 1 - một vùng ở đường giữa gồm vùng giun với nhân chóp, 2-một vùng trung gian, vùng cạnh giun với nhân xen vào



Hình 16-2. Liên hệ thần kinh trung ương của nhân răng và nhân xen vào giữa (hình tắc mạch và hình cầu).

giữa, và 3 -một vùng bên bán cầu tiểu não với nhân răng. Tổn thương ở vùng giữa gây rối loạn đứng và dáng đi, thất điều thân mình và lảo đảo, tư thế xoay hoặc lảo đảo đầu. Tổn thương vùng bên dẫn tới rối loạn vận động chi phối hợp (thất điều); nói khó, giảm trương lực, rung giật nhãn cầu, và cử động run. Tổn thương vùng trung gian gây ra các triệu chứng đặc biệt liên quan đến cả vùng giữa và vùng bên.

Thất điều là kết quả của mất tầm và phân ly vận động. *Mất tầm* là rối loạn hướng đi hoặc đặt một chi khi vận động chủ động, trong đó chi không đạt mục tiêu *(dưới tầm)* hoặc đi quá mục tiêu *(quá tầm).*

Phân ly vận động là những sai sót trong chuyển đoạn và tốc độ của các phần cấu thành một vận động. Kết quả là mất tốc độ và khéo léo trong các động tác cần hoạt động phối hợp nhẹ nhàng nhiều cơ bắp. Các vận động trước đó nhẹ nhàng và chính xác giờ đây trở nên ngập ngừng và không chính xác.

Thất điều trên lâm sàng là một rối loạn tỷ lệ và biên độ của một vận động và thường xảy ra do những tổn thương tiểu não hoặc hệ thống cảm giác. Thất điều dáng đi là không đều trong tỷ lệ, độ dài và mật độ của động tác đi, kèm theo quay sang một bên.

NHỮNG ĐÁP ỨNG QUAN TRỌNG KHI ĐỨNG VÀ ĐI.

Giữ tư thế thẳng đứng là kết quả của những động tác của một số đáp ứng phản xạ tư thế: 1 - phản ứng tĩnh tại chỗ của các chi; 2- Phản ứng tĩnh từng đoạn nối hai chi lại với nhau và 3 - phản ứng tĩnh toàn thân, kết quả của tư thế của đầu trong không gian. *Phản ứng tĩnh tại chỗ* bao gồm phản xạ kéo và phản ứng nâng đỡ tích cực. *Phản xạ kéo* đơn giản nhất được minh họa bằng đáp ứng kéo cơ (phản xạ gân sâu), một vặn cơ ngắn gợi lên do kéo nhanh gân của cơ. Giữ cho cơ duỗi đưa đến kết quả co kéo dài cơ đó thông qua phản xạ kéo. *Phản ứng nâng đỡ tích cực,* như được thấy rõ khi nghiên cứu trên động vật, là kết quả của tiếp xúc nhẹ của da chân và cũng do kích thích bản thể bằng kéo các cơ liên xương. Kết quả của các kích thích này là một duỗi đập mạnh chi.

Phản ứng tĩnh từng đoạn bao gồm phản xạ duỗi chéo và phối hợp liên chi. Trong phản xạ duỗi chéo, dùng kích thích độc vào một chi sẽ làm gấp chi đó và duỗi đồng thời chi bên kia. Kích thích mạnh hơn, phản xạ duỗi bắt chéo gây ra ở chân sau có thể gây gấp ở chân trước bên kia và duỗi chân trước cùng bên. Như thế, toàn thân vận động theo một đường chéo góc qua chân sau bên kia duỗi và duỗi chân trước cùng bên do đó chân bị kích thích được lấy khỏi nguồn kích thích độc. Mẫu chéo phối hợp liên chi cũng điều chỉnh tư thế trong những tình huống khác nhau.

Phản ứng tĩnh toàn thân có hai loại chung.

Loại thứ nhất, *trương lực cổ và phản xạ mê đạo* cùng hoạt động để điều chỉnh cho đúng của thân thể, khi đầu vận động liên quan đến thân trong không gian.

Loại thứ hai, *phản xạ chỉnh đốn* do mê đạo cổ, và kích thích thị giác gây ra và giúp cho con vật để lấy lại tư thế sau khi ngã. *Phản xạ nắm lấy* là một phần của phản xạ chỉnh đốn. Những dạng khác của phản ứng tĩnh toàn thân bao gồm phản ứng đặt và nhảy lò cò cũng như điều chỉnh cho đúng các tư thế của thân thể trong khi vận động các chi.

CÁCH TIẾP CẬN LÂM SÀNG CÁC RỐI LOẠN CÂN BẰNG VÀ DÁNG ĐI.

Khi đánh giá một rối loạn dáng đi, thầy thuốc phải hỏi rối loạn diễn ra ở chỗ tối hay ở chỗ sáng, có kèm theo chóng mặt, lảo đảo, hay đầu óc quay cuồng hay không, có đau, cứng, ù tai hoặc một loại tê nhẹ ở các chi hay không. Hỏi để tìm có yếu cơ, rối loạn ruột và bàng quang, chi cứng, hoặc cứng cơ. Thầy thuốc hỏi xem khi bắt đầu đi và thôi đi có khó khăn gì không.

Khám tư thế đứng và dáng đi tốt nhất là trong một hoàn cảnh mà thầy thuốc có thể quan sát bệnh nhân đi phía trước, sau và hai bên. Bệnh nhân đứng lên nhanh khỏi ghế ngồi, đi bình thường, bước chậm, rồi bước nhanh hơn, rồi quay lại. Khám đi trên gót chân, ngón chân và đi để gót một chân ngang trước ngón chân của bàn chân bên kia, cố gắng đi thành một đường thẳng. Bệnh nhân cố gắng đứng thẳng, chân chụm vào nhau, đầu thẳng, mới đầu mở mắt, rồi nhắm mắt xem có giữ được thăng bằng hay không (dấu hiệu Romberg). Thường thường có ý quan sát dáng đi ban đầu khi bệnh nhân đi vào phòng khám, khi đó bệnh nhân không biết là dáng đi và đứng bị khám.

Khi đi bình thường, thân thể giữ thẳng đứng đầu

thẳng và hai tay thoải mái ở hai bên, mỗi tay cử động theo nhịp của chân bên kia. Vai và háng ngang bằng, hai tay vung đều. Bước đi thẳng và dài bằng nhau. Đầu không đảo, không ưỡn và cũng không vẹo người. Mỗi bước đi, háng và đầu gối gấp nhẹ nhàng, mắt cá chân gấp về phía mu bàn chân, và chân nện xuống đất dễ dàng. Gót chân nện xuống đất trước hết và sức nặng của thân thể dần dần chuyển xuống bàn chân, rồi xuống các ngón chân. Đầu và thân thể xoay nhẹ khi bước mỗi bước, không có động tác chòng chành hoặc ngã xuống. Mỗi người đi theo một cách riêng và nhiều khi có tính chất gia đình. Một số người đi với các ngón chân hướng vào trong, người khác thì các ngón chân lại xoay ra ngoài. Một số người bước dài, một số người khác kéo lê chân, bước ngắn. Thường thường dáng đi của một người phản ánh những điểm nhân cách và có thể phản ánh sự rụt rè, ngượng nghịu, hoặc hung tính và tự tin.

Liệt nhẹ nửa người Bệnh nhân yếu các chi ở một bên người do tổn thương đường vỏ - lưng thường có rối loạn dáng đi đặc biệt. Mức độ nặng của rối loại tùy theo mức độ yếu và cứng của các chi bị. Người bị liệt nhẹ nửa người đứng và đi với tay bị khép vào vai và gấp vào khuỷu, cổ tay và các ngón tay và chân bị duỗi cứng ở háng, đầu gối, và mắt cá chân gấp về phía mu bàn chân. Như vậy chân bị liệt nhẹ vung ra ngoài ở chỗ háng, cho nên chân không nện xuống đất. Chân giữ cứng đờ và xoay nửa vòng, mới đầu xa sau đó quay về thân theo một động tác xoay trong. Thường thường nửa người trên đảo nhẹ sang phía đối diện khi cử động chân.

Tay bên phía liệt nhẹ nửa người thường vung ít khi đi lại. Tay không vung có thể là một dấu hiệu sớm của liệt nhẹ nửa người tiến dần. Một người liệt nhẹ nửa người có thể có dáng đi giống như người liệt nhẹ nửa người nặng, song mức độ bất thường ít hơn. Trường hợp này, tay vung ít hơn có thể kết hợp với xoay tròn chân tế nhị, không co cứng hoặc yếu cơ rõ ràng ở các chi bị.

Liệt nhẹ hai chân Các bệnh của tủy sống ảnh hưởng đến hoạt động của chân, gây ra một dáng đi đặc biệt, do kết hợp co quắp và yếu hai chi dưới. Di đòi hỏi cố gắng đáng kể và là những vận động chậm, dứt khoát của háng và đầu gối. Chân thường duỗi hoặc hơi gấp ở háng và đầu gối và khép vào háng. Một vài người bị liệt nhẹ hai chân có thể bắt chéo khi bước mỗi bước, làm thành một cử động cắt kéo bước đi thường đều và ngắn, thân mình có thể ngã từ bên này sang bên kia, cố gắng bù trừ các vận động cứng của hai chân. Chân xoay tròn ở háng và bàn chân nện lê xuống đất khiến để giày mòn nơi các ngón chân.

Hội chứng Parkinson Bệnh nhân Parkinson có tư thế và dáng đi đặc biệt. Người bị bệnh nặng đứng ở tư thế gấp, ngực ưỡn, đầu cúi xuống, hai tay hơi gấp nơi khuỷu và hai chân hơi gấp nơi háng và đầu gối. Bệnh nhân ngồi và đứng bất động một cách lạ lùng, mặt đờ, thỉnh thoảng nháy mắt hoặc làm một vài động tác tự động của các chi. Bệnh nhân ít khi bắt chéo chân hoặc sửa lại tư thế thân thể cho đúng khi ngồi ở ghế. Mặc dù tay bất động, đôi khi run các ngón tay, cổ tay 4 - 5 lần/ giây. Một vài người có thể run ở khuỷu, thậm chí ở vai. Những ca lâu ngày, bệnh nhân có thể chảy dãi và run đều ở quai hàm. Thường thường bệnh nhân đứng lên đi chậm chạp, và khi đi, thân mình nghiêng về phía trước nhiều hơn, tay để bất động ở bên thân, hoặc gấp nhiều hơn và hơi đưa ra phía trước. Tay không vung. Khi bắt đầu bước đi, chân gấp nơi háng, đầu gối và mắt cá. Đặc biệt, bước ngắn cho nên chân quét đất, bàn chân lê và nện xuống đất. Khi đi, các bước dần dần nhanh hơn, bệnh nhân có thể ngã nếu không có người giúp. Nếu bị đẩy về phía trước hoặc ra sau, gấp bù trừ hoặc động tác duỗi của thân không có cho nên bệnh nhân buộc phải làm một loạt bước ra trước hoặc lùi lại sau.

Bệnh nhân Parkinson khi đang ngồi ở ghế đứng dậy đi khó khăn, hoặc đang đứng yên. Họ thường bắt đầu bước những bước ngắn, trước khi bước dài hơn. Có thể ngừng đi không tùy ý khi cố gắng bước qua cửa hoặc vào thang máy. Đôi khi bệnh nhân Parkinson có thể đi nhanh và khéo một cách lạ thường trong một thời gian ngắn. Khi cấp cứu, như cháy nhà, một người trước đó bất động có thể đi nhanh hoặc thậm chí chạy ngắn.

Bệnh tiểu não Bệnh tiểu não gây khó khăn khi đứng không có chỗ dựa vào khi đi. Rối loạn có thể do các tổn thương bên trong tiểu não hoặc ở các đường liên hệ từ tiểu não,khó khăn tăng lên khi cố gắng đi trên một diện hẹp. Người bị thường đứng về một bên và đứng có thể bị lảo đảo, thân mình run lật bật về phía trước hoặc phía sau. Khi cố gắng đứng chụm chân thì sẽ lắc lư hoặc ngã. Đứng không vững giống nhau khi mở mắt cũng như nhắm mắt. Bệnh nhân đi rất cẩn thận, bước đi dài ngắn khác

nhau và chòng chành bên này, bên kia. Bệnh nhân than phiền khó giữ thăng bằng, sợ đi không có chỗ dựa, và cố ý dựa vào các vật như giường hoặc ghế, di chuyển thận trọng giữa các đồ vật này. Thường thường không cần phải giữ, chỉ cần sờ vào tường hoặc đồ vật ở trong phòng là có thể đi lại với cảm giác rất an toàn. Khi rối loạn nhẹ dáng đi, thì chỉ khi đi theo một đường thẳng mới bị rối loạn. Điều này làm bệnh nhân mất thăng bằng, và để đáp ứng, bệnh nhân để một chân sang bên để khỏi ngã. Khi tổn thương một bên tiểu não, thì cân bằng bị mất với bên có tổn thương.

Khi bệnh giới hạn ở đường giữa (giun) tiểu não, như trong thoái hóa tiểu não do rượu, rối loạn đứng và dáng đi có thể phát triển không có các dấu hiệu rối loạn tiểu não khác như thất điều các chi hoặc rung giật nhãn cầu. Trái lại, bệnh của bán cầu tiểu não một bên hoặc hai bên thường gây ra thất điều rõ rệt ở chi và rung giật nhãn cầu kết hợp với rối loạn dáng đi. Với tổn thương giới hạn ở một bán cầu tiểu não, rối loạn tư thế và vận động cùng bên thường đi kèm rối loạn dáng đi. Bệnh nhân thường đứng, vai bên có tổn thương thường thấp hơn bên kia, và có thể kèm theo vẹo cột sống. Các chi bên phía tổn thương tiểu não có sức chống lại thao tác thụ động kém hơn (giảm trương lực). Khi đi, bệnh nhân lảo đảo và nghiêng về phía bên bị. Điều này có thể chứng minh bằng cách bảo bệnh nhân đi quanh một cái ghế. Việc quay về phía bị sẽ làm cho bệnh nhân ngã vào ghế, và quay về phía bình thường sẽ gây ra vận động xa ghế thành hình xoắn ốc. Tay và chân bị có thất điều rõ rệt khi làm test vận động phối hợp như liên tiếp sờ lên mũi bệnh nhân rồi sờ ngón tay người khám bệnh hoặc để gót chân bên bị xuống dưới cẳng chân bên kia.

Thất điều cảm giác Một rối loạn dáng đi đặc biệt xảy ra khi mất cảm giác ở các chi dưới do bệnh ở các dây thần kinh ngoại biên, rễ lưng, tủy sống của bó lưng hoặc giữa. Yếu tố làm rối loạn cảm giác nhiều nhất là mất cảm giác vị trí của khớp, song mất đầu vào từ nhận cảm thoi cơ, phát hiện rung, và nhận cảm da cũng góp phần gây bất lực. Người bị thất điều cảm giác không biết tư thế của hai chân và do đó đứng và đi lại khó khăn. Bệnh nhân thường đứng hai chân dang rộng. Bệnh nhân đứng vững nếu bảo chụm chân lại và mở mắt, song lảo đảo và thường ngã (dấu hiệu Romberg dương tính) nếu nhắm mắt. Nghiệm pháp dấu hiệu Romberg không thể làm nếu đứng chụm chân không vững khi mở mắt, như có thể xảy ra trong bệnh tiểu não.

Bệnh nhân bị thất điều cảm giác đi dang rộng hai chân, nhìn xuống đất cẩn thận. Chân vung lên cao hơn cần thiết ở háng và vung ra trước, ra sau khi cử động đột ngột bước chân dài ngắn khác nhau, và chân nện xuống đất gây ra tiếng vỗ rất đặt biệt. Bệnh nhân thường giữ thân thể hơi gấp nơi háng, thường dùng gậy chống. Nếu thị giác bị rối loạn hoặc cố gắng đi trong tối thì rối loạn dáng đi sẽ tăng lên. Bệnh nhân đi không vững và thường ngã khi cố gắng rửa mặt bởi vì tạm thời mất bù trừ thị giác khi nhắm mắt.

Bại não Thuật ngữ này bao gồm một số bất thường vận động khác nhau, phần lớn do kết quả của tổn thương giảm oxy mô-thiếu máu cục bộ ở hệ thần kinh trung ương ở thời kỳ chu sinh. Mức độ nặng của rối loạn dáng đi thay đổi tùy theo bản chất và mức độ rộng của tổn thương. Những tổn thương nhẹ, giới hạn có thể dẫn tới làm tăng các phản xạ gân sâu và đáp ứng duỗi bàn chân kèm theo tật vẹo bàn chân nhẹ, không rối loạn dáng đi rõ ràng. Tổn thương nặng hơn và rộng hơn thường dẫn tới liệt nhẹ hai bên. Bệnh nhân đứng và đi với tư thế và dáng đi của người liệt nhẹ hai chân. Tay dạng ở vai và gấp ở khuỷu và cổ tay.

Rối loạn vận động thường làm thay đổi dáng đi của bệnh nhân bại não. Múa vờn thường xảy ra và là những động tác chậm hoặc nhanh vừa, uốn khúc của tay và chân với những tư thế xen kẽ giữa gấp chuyển ngửa và duỗi chuyển sấp hết cỡ. Khi đi, bệnh nhân bại não có múa vờn có những động tác của chi không tùy ý, kèm theo các động tác xoay cổ và hay nhăn mặt. Tư thế của chi có thể diễn ra cùng với đi lại. Chẳng hạn, một tay có thể gấp và chuyển ngửa và tay kia duỗi và chuyển sấp. Tư thế chi không đối xứng thường xảy ra khi đầu xoay từ bên này qua bên kia. Thường thường, cằm quay sang một bên, tay bên đó duỗi và tay bên kia gấp.

Múa giật Bệnh nhân có động tác múa giật thường có một dáng đi đặc biệt. Múa giật thường thấy nhất ở trẻ em bị múa giật Sydenham, ở người lớn mắc bệnh Huntington và thỉnh thoảng bệnh Parkinson chữa chủ yếu bằng dopamin với liều quá nhiều. Động tác múa giật là những động tác nhanh, từng hồi ở mặt, thân, cổ và các chi. Động tác gấp, duỗi và xoay cổ xảy ra cùng với nhăn mặt, vặn người và các chi, cử động các ngón tay nhanh như người chơi

đàn dương cầm. Thường thường khi mới mắc múa giật, động tác gấp và duỗi háng diễn ra khiến bệnh nhân như luôn luôn bắt chéo rồi thôi bắt chéo 2 chân. Bệnh nhân có thể quắc mắt, cau mày và cười không tùy ý. Đi lại làm cho động tác múa giật tăng lên. Những động tác đột ngột đẩy khung chậu về phía trước hoặc sang một bên và động tác vặn người và các chi nhanh làm cho dáng đi giống như một loạt bước khiêu vũ. Các bước thường không đều, và bệnh nhân khó đi theo một đường thẳng. Tỷ lệ tiến triển thay đổi từ chậm đến nhanh nhờ thay đổi tỷ lệ và biên độ của mỗi bước.

Loạn trương lực Đây là một rối loạn tư thế và vận động không tùy ý ở trẻ em (loạn trương lực biến dạng cơ hoặc loạn trương lực) và người lớn. Bệnh có thể xảy ra tản phát không có nguyên nhân rõ ràng, như 1 rối loạn di truyền hoặc như một phần của một quá trình khác như bệnh Wilson. Trong loạn trương lực cơ biến dạng thường bắt đầu ở trẻ em, dấu hiệu đầu tiên là dáng đi bất thường. Đặc biệt bệnh nhân đi với một chân đảo ngược ở mắt cá, đặt trọng lượng vào cạnh bên của chân, bệnh càng tiến triển, vấn đề này càng nặng và phát triển những tư thế bất thường khác, như nâng lên một bên vai, nâng lên một bên háng, tư thế vặn thân mình uốn quá mức cổ tay và các ngón tay. Co quắp từng hồi thân và các chi có thể làm cản trở đi lại. Có thể xảy ra vẹo cổ, vẹo khớp háng, vẹo cột sống, gù ..., trường hợp nặng quá bệnh nhân không thể đi lại. Loạn trương lực bắt đầu ở người lớn cũng đưa đến những rối loạn vận động tương tự.

Loại dưỡng cơ Các ổ của thân và phần chi gần yếu rõ rệt làm cho cách đứng và dáng đi đặc biệt. Khi đang ngồi cố gắng đứng lên, bệnh nhân gập người ra phía trước, gấp thân nơi háng, để tay lên đầu gối và đẩy thân lên bằng cách tì lên đùi. Đứng uốn lưng quá mức, bụng nhô lên vì các cơ bụng và cạnh xương sống yếu. Bệnh nhân đi chân dạng và cử động lạch bạch khung chậu vì các cơ chèn yếu. Vai thường nghiêng ra trước, và có thể trông thấy xương bả vai bay qua khi đi.

Bệnh thùy trán Bệnh thùy trái hai bên gây ra rối loạn dáng đi đặc biệt thường kết hợp với sa sút trí tuệ và các dấu hiệu giải thoát thùy trán bao gồm các phản xạ nắm chắc, mút và ngửi. Đặc biệt bệnh nhân đứng dạng chân và lâu lâu mới bước bước thứ nhất. Sự ngập ngừng này tiếp theo bằng những bước lẻ nhỏ, sau đó một ít bước dài hơn, rồi bệnh nhân đứng đờ ra, không đi tiếp được nữa. Rồi chu kỳ như vậy lại lặp lại. Người bị thường không có yếu cơ bắp, phản xạ gân sâu bất thường, thay đổi cảm giác hoặc đáp ứng phản xạ duỗi bàn chân.

Thường thường bệnh nhân có thể làm những động tác cá biệt của chi cần thiết để đi nếu yêu cầu bắt chước đi khi đang nằm ngửa. Rối loạn dáng đi trong bệnh thùy trán là một dạng của mất dùng động tác, nghĩa là một rối loạn thực hiện chức năng vận động trong khi các cơ cần cho chức năng không yếu.

Tràn dịch não với áp uất bình thường. Tràn dịch não với áp suất bình thường là một rối loạn được đặc trưng bằng sa sút trí tuệ, mất vận hành dáng đi và đái dầm dề. Chụp cắt lớp theo trục phát hiện các buồng não to, góc thể chai rộng và không có dịch não tủy khoảng dưới màng nhện ở các bán cầu não. Tiêm chất đồng vị phóng xạ vào khoảng dưới màng nhện ở lưng cho thấy chất phóng xạ chảy ngược vào hệ thống buồng não và thấm không thích đáng vào các khoảng vỏ dưới màng nhện.

Dáng đi trong tràn dịch giống như thấy trong mất vận hành của bệnh thùy trán, gồm một loạt những bước lê ngắn, giống như là chân dán xuống đất. Bắt đầu đi bị rối loạn, di chuyển khớp háng đầu gối, mắt cá chậm và ít, chân nhấc lên thấp giống như trượt chân trên đất. Cơ co cứng liên tục các cơ của chân chống lại sức hút, song có hoạt động của cơ thấp trong các cơ bắp chân. Rối loạn dáng đi trong tràn dịch não có lẽ là do chức năng của thùy trán bị rối loạn. Khoảng nửa số bệnh nhân tràn dịch não có dáng đi khá hơn khi phẫu thuật nối tắt dịch não tủy từ các buồng não vào hệ thống tĩnh mạch.

Già đi Dáng đi thay đổi và cân bằng khó khăn xảy ra khi người ta già đi. Người già phát triển gấp ra trước phần trên thân mình, và gấp tay, đầu gối, tay vung giảm và bước đi ngắn lại. Phụ nữ già có dáng đi lạch bạch, bước ngắn. Dáng đi và cân bằng bất thường làm cho người già dễ ngã. Khoảng nửa số trường hợp ngã ở người già là do các yếu tố môi trường như không đủ ánh sáng, cầu thang, mặt đất trơn hoặc gồ ghề.

Những nguyên nhân khác gây ngã bao gồm xuống dốc, hạ huyết áp ở tư thế thẳng đứng, xoay đầu và chóng mặt.

Rối loạn các nơron vận động thấp Bệnh các nơron vận động ở thấp hoặc các dây thần kinh ngoại

biên đặc biệt gây nên yếu chi ở đầu xa. Thụt chân là những biểu hiện thông thường. Trường hợp bệnh nơron vận động ở thấp, yếu chi xảy ra kết hợp với thành bó và teo cơ. Bệnh nhân thường thường không thể gấp chân về phía mu, và bù trừ bằng cách nâng đầu gối cao hơn bình thường, do đó dáng đi chân rũ (steppage). Nếu các cơ ở gần bị thì dáng đi cũng có thể là lạch bạch.

Rối loạn dáng đi do hysteria thường xuất hiện kết hợp với liệt do hysteria một chi hoặc nhiều chi. Thường thường, dáng đi kỳ dị, dễ biết là hysteria và khác với rối loạn dáng đi do bệnh hữu cơ gây nên. Tuy vậy, trong những ví dụ khác rối loạn dáng đi do hysteria giống như rối loạn dáng đi hữu cơ và do đó khó xác định. Rối loạn dáng đi do hysteria có thể xảy ra ở nam hoặc nữ, ở thanh niên, người trẻ hoặc trung niên.

Trong liệt nửa người do hysteria, bệnh nhân kéo lê chân bị trên mặt đất phía sau thân thể, không xoay tròn chân hoặc dùng chân để nâng đỡ sức nặng của thân thể. Đôi khi bệnh nhân đẩy chân liệt ra trước để dùng làm chỗ dựa chủ yếu. Tay bên bị thường mềm rũ lủng lẳng bên thân mình, không có tư thế gấp như thường thấy trong liệt nửa người do nguyên nhân hữu cơ. Bệnh nhân liệt nửa người do hysteria thường có yếu cơ "chịu thua". Thử nghiệm cái này bằng cách yêu cầu bệnh nhân co tối đa một tập hợp cơ ở bên chi bị. Mới đầu có thể co mạnh, song khi người khám thử chống lại các cơ đang co và đột ngột co chịu thua. Bệnh nhân hysteria thường co cơ rất chậm theo yêu cầu, tập trung chú ý nhiều để khêu gợi co cơ; không có các dấu hiệu khách quan của bệnh thần kinh.

Các chi bị chống lại bình thường với thao tác thụ động, các phản xạ gân sâu đều nhau ở hai bên thân và các đáp ứng bàn chân đi xuống.

Trong liệt hai chân do hysteria, bệnh nhân thường đi bằng một hoặc hai nạng hoặc nằm tại giường, chân mềm nhũn hoàn toàn hoặc duỗi thẳng đơ. Thuật ngữ *mất đứng - mất đi* nói đến những bệnh nhân không đi hoặc không đứng được song có thể làm những động tác tự nhiên của các chi khi nằm trên giường. Một vài bệnh nhân liệt nhẹ hai chân do hysteria đi có vẻ khó khăn song tỏ ra có sức mạnh và phối hợp bình thường khi nằm tại giường. Khi đi người hysteria bám vào giường hoặc đồ đạc ở trong phòng. Nếu yêu cầu đi không có chỗ dựa thì bệnh nhân có thể chòng chành về phía trước một cách như đóng kịch lái sang bên này bên kia theo những khoảng cách đều nhau. Bệnh nhân có thể giữ cân bằng khéo một cách cực kỳ để tránh ngã và giữ nhiều tư thế, đi với chân duỗi thẳng đơ, chân giống như cột đá, hoặc đi với chân gấp và bập bênh từ bên này sang bên kia. Bệnh nhân hysteria có thể ngã khi đi song chỉ khi nào có thầy thuốc hoặc người nhà ở gần để đỡ hoặc khi có các vật mềm để làm cho ngã dịu đi. Rối loạn dáng đi thường kịch tính khi có khán giả và bệnh nhân rất nhanh nhẹn điều chỉnh lại cho đúng các tư thế diễn ra.

17. ĐAU CƠ, CO THẮT, CHUỘT RÚT VÀ YẾU CƠ TỪNG HỒI

Bất tiện tự phát hoặc liên quan đến vận động do cơ hoặc khớp thường bắt đầu và không phải là bệnh thần kinh cơ tín hiệu. Tuy nhiên, những triệu chứng đó cung cấp đầu mối cho những rối loạn làm bất lực rất thường bị bỏ qua, không chẩn đoán.

Các từ đau co thắt và chuột rút được bệnh nhân thường dùng thay đổi nhau để mô tả những triệu chứng thuộc về cơ bắp. Những từ khác như đau, nặng, cứng đờ và thấp khớp cũng được dùng và thường bao hàm ít chắc chắn hơn nguồn hoặc khu trú của bất tiện. Về thuật ngữ lâm sàng, *co thắt* liên quan đến co ngắn, không chống lại của một hoặc nhiều cơ. *Chuột rút* là co cơ kịch phát, tự phát, kéo dài và đau ở một hoặc nhiều cơ.

Co thắt Động tác bất thường của cơ có thể xuất hiện khi hoạt động điện bất thường của hệ TKTƯ qua trung gian của nơ ron vận động, hoặc xảy ra ngay bên trong của sợi cơ. Chỉ dựa vào lâm sàng không thôi thì rất khó quyết định vị trí chính xác của nguồn gốc hoạt động vận động bất thường. Nói chung, những vận động bắt nguồn ở hệ TKTƯ ảnh hưởng đến cả một bên thân thể, cả một chi hoặc một nhóm cơ. Rối loạn ở trung ương có thể nhịp nhàng hoặc từng hồi, những rối loạn xuất hiện ở ngoại biên thường là ngẫu nhiên. Điện não đồ có thể có dấu hiệu hoạt động vỏ não bị rối loạn trong một vài bệnh có nguyên nhân ở hệ TKTƯ. Điện cơ đồ kém ích lợi hơn bởi nó phản ánh hoạt động do một nguyên nhân nào đó. Dấu hiệu điện cơ đồ của một bệnh thuộc dây thần kinh nằm bên dưới, tuy

vậy có ích để chẩn đoán (xem chương 354) và một số co cơ bất thường có những nét điện cơ đồ đặc biệt.

Những vận động từng hồi, không nhịp nhàng của cả một chi của thân hoặc một phần mặt có thể là do động kinh não (chương 342) hoặc do rung giật cơ (chương 15). Co thắt gấp hoặc duỗi cả một bên hoặc các chi dưới là kết quả của thoát ức chế vận động ở trong hệ TKTƯ (chương . 15.) *Rung giật cơ theo từng đoạn* là kết quả của bệnh tại chỗ ở thân não hoặc tủy sống làm giảm tải bất thường các nhóm nơ ron vận động. Có thể bao hàm các bệnh mạch máu khu trú, khối u hoặc tổn thương khác.

Vận động bất thường ở mặt. *Co thắt nửa mặt* là do hoạt động kịch phát của dây thần kinh mặt, đôi khi gây ra do đè ép của một mạch máu ngoằn ngoèo nằm bên dưới dây thần kinh mặt khi ra khỏi thân não. Co thắt nửa mặt thường xảy ra ở các cơ mắt, song cũng có thể lan ra cả một bên mặt. Triệu chứng thường, diễn ra thành từng đợt và tăng lên khi bệnh nhân dùng đến các cơ mặt trong những hoạt động như nói. Co thắt nửa mặt không đau nhưng gây bối rối nhất là những người phải tiếp xúc với công chúng. Vì thường nặng thêm và tăng lên khi bệnh nhân ở trong tình huống căng thẳng, cho nên thường chẩn đoán nhầm là nháy (thói quen co thắt). Tổn thương góc tiểu não - cầu thỉnh thoảng cũng gây ra rối loạn tương tự. Chỉ định khám Xquang thần kinh những bệnh nhân co thắt nửa mặt. Thuốc chống co giật đôi khi làm nhẹ co thắt song chữa bằng phẫu thuật bọc dây thần kinh mặt tách khỏi mạch máu gần kề.

Nháy ở mặt (thói quen co thắt) là những động tác rập khuôn của mặt như nháy mắt, quay đầu, nhăn mặt, có kiểm soát tùy ý song chỉ có thể loại bỏ bằng cố gắng và lo lắng của chủ thể (xem chương 15). Một số loại nháy hay gặp nhiều đến mức xem là phong cách riêng, giống như hay hắng giọng.

Hay nhíu lông mày do co các cơ trán là một ví dụ: Một vài rối loạn vận động di truyền như hội chứng Gilles de la Trourette có đặc điểm là nháy nhiều kiểu (chương 15).

Đồng động ở mặt là do tái sinh lạc chỗ dây thần kinh mặt sau liệt mặt vì bại Bell hoặc tổn thương khác của dây thần kinh mặt. Gần 50% bệnh nhân khỏi bại Bell có những động tác này, một ví dụ là *cằm nhấp nháy*, trong đó các động tác tùy ý của phần dưới mặt gây co cơ nhăn cằm và nhắm mắt.

Đau dây thần kinh sinh ba (nháy đau) có đặc điểm là đau kịch phát, đau như xé ở một bên mặt (xem chương 352). Mặc dù đoạn dây thần kinh bị liên lụy chủ yếu là cảm giác song đau nặng gây co không tùy ý các cơ mặt, do đó có tên là nháy. Các động tác bất thường không xảy ra khi không đau.

Co rung cơ hình sóng ở mặt là giật mạnh từng bó các cơ mặt, gần như liên tục, nhẹ hoặc thô. Tuy là nhẹ song nó có thể là kết quả của những tổn thương ở cầu như ung thư hoặc xơ cứng rải rác. Những động tác tương tự xảy ra trong các bệnh của nơron vận động như xơ cứng loạn dưỡng cơ bên hoặc thỉnh thoảng như là một bệnh di truyền riêng biệt.

Động tác bất thường của chi Khi cơ thư giãn hoàn toàn thì không nhận thấy rõ động tác nào hết. Bệnh của nơron vận động hoặc ở sợi trục gần thường kết hợp với nhau *tạo thành bó*, khởi động ngẫu phát toàn bộ đơn vị vận động. Sự tạo thành bó trông thấy được khi nhìn cơ hoặc bệnh nhân nhận thấy như là giật hoặc rung ở trong cơ. Tạo thành bó đôi khi xảy ra ở những người gần như bình thường, yếu cơ xảy ra chẳng có nghĩa gì cả. Tạo thành bó là bình thường nếu thấy ở các cơ không thư giãn hoàn toàn. *Co rung cơ hình sóng* gồm nhiều bó lặp đi lặp lại, cũng có thể xảy ra ở các cơ của chi trông như quằn quại. Co rung cơ hình sóng mất đi khi phong bế thần kinh - cơ, chứng tỏ hoạt động này bắt nguồn ở các tế bào sừng trước hoặc ở dây thần kinh ngoại biên. Ở những bệnh nhân mất thần kinh rồi lại phục hồi thần kinh cho cơ đứng lâu, qui mô của đơn vị vận động mở rộng và thành bó có thể rất lớn gây ra động tác của các chi, đặc biệt các ngón tay, một bệnh có tên gọi là *rung giật nhiều cơ nhỏ*. Cũng tương tự như thế, các đơn vị vận động to lên khi làm mất thần kinh mạn tính có thể kết hợp với run các ngón tay duỗi.

Một vài bệnh có đặc điểm bắt buộc phải cử động các đầu chi. *Chứng không ngồi yên* xảy ra trong bệnh Parkinson và những rối loạn khác của hạch đáy kể cả các rối loạn do thuốc gây nên. *Hội chứng chân không để yên* mô tả một cảm giác bất tiện ở các cơ, thường là ở chân và đùi, xảy ra nhiều nhất ở phụ nữ trung niên. Bệnh nhân cảm thấy cần phải cử động chân để giảm bớt cảm giác khó chịu. Hội chứng chân không để yên thường thấy trong chứng urê - huyết và có thể xảy ra trong những bệnh thần kinh khác. Cũng có thể có tính gia đình, và nghiên

cứu chi tiết những bệnh nhân này không tìm thấy dấu hiệu nào của bệnh thần kinh. Cảm giác không yên có thể kèm theo giật rung cơ thường xảy ra lúc đang ngủ. Giật rung cơ này tương tự như giật rung cơ thấy ở người bình thường đi vào giấc ngủ REM (xem chương 20).

Các dạng co quắp và rung giật cơ này phần nào giống như nhóm hội chứng giật mình khác thường và không cắt nghĩa được hoặc *bùng nổ quá mức* có đặc điểm là giật mạnh đột ngột các chi hoặc thỉnh thoảng ở các cơ bắp của bản thân. Tiếng động đột ngột có thể làm bệnh nhân nhảy lên hoặc vung một chi. Nguyên nhân chưa rõ.

CO CỨNG CƠ KÉO DÀI

Thường thường khó phân biệt nguyên nhân trung ương và nguyên nhân ngoại biên của co cứng cơ kéo dài. Co cơ bất thường kèm tăng trương lực cơ thường là kết qủa của bệnh của hệ TKTƯ. Chính thể mất hoặc rối loạn ức chế hệ TKTƯ có thể dẫn tới co cơ bất thường với đặc điểm co quắp, cứng hoặc cứng cơ "loạn tăng trương". Trong hầu hết trường hợp có những dấu hiệu khác của rối loạn hệ TKTƯ (chương 15). Bệnh của hạch đáy có thể là kết quả của giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh thay đổi, có thể dẫn tới loạn trương lực (chương 15 và 16).

Co cơ bất thường có thể xuất hiện khi khử cực nhiều lần các thành phần của đơn vị vận động: nơron vận động, axon ngoại biên của nơron, chỗ tiếp nối thần kinh - cơ, hoặc sợi cơ. Co cơ không chủ động bằng điện có thể xuất hiện khi rối loạn hệ co của cơ.

Rối loạn nơ ron vận động. *Chuột rút* là một thuật ngữ được bệnh nhân thường dùng chỉ co cơ đau, không tùy ý của một cơ hoặc một nhóm cơ. Chuột rút có thể xuất hiện do tự khởi phát các nhóm tế bào của sừng trước, kèm theo co nhiều đơn vị vận động. Ghi điện cơ đồ cho thấy các đơn vị vận động khởi phát với tỷ lệ tới 300 trên giây, cao hơn nhiều so với co cơ tùy ý. Chuột rút thường xảy ra ở chân bệnh nhân già và khi nặng kèm theo mềm yếu sót lại và dấu hiệu hoại tử thớ cơ, bao gồm cả tăng Creatin kinaza ở trong huyết thanh. Chuột rút ở các cơ bắp chân rất thường gặp và coi như bình thường, song chuột rút tỏa lan hơn có thể là dấu hiệu của một bệnh kinh niên của nơ ron vận động như xơ cứng loạn dưỡng cơ bên. Chúng đặc biệt khó chịu khi có thai, ở bệnh nhân giảm natri huyết và bệnh nhân làm thẩm phân máu. Khi hay tái phát và khu trú vào một nhóm cơ, chúng gợi lên bệnh của rễ thần kinh. Tuy vậy, nhiều trường hợp, khó quyết định nguyên nhân của chuột rút. Chuột rút nhẹ, thường xảy ra ban đêm có thể làm giảm nhẹ bằng quinin sulfat. Những nguyên nhân khác làm co cơ xuất hiện từ nơ ron vận động bao gồm *bệnh uốn ván* và *hội chứng người cứng đờ*, trong cả hai rối loạn, mất đầu vào ức chế nơron đối với các tế bào sừng trước có thể đưa đến kết quả khởi phát liên tiếp các nơron vận động, gây co cơ đau, nặng. Một bệnh cảnh lâm sàng tương tự có thể xảy ra khi *ngộ độc cấp tính strychnin*. Diazepam làm giảm co quắp nhưng có thể gây suy giảm hô hấp với liều đủ để làm nhẹ co cơ.

Dây thần kinh ngoại biên. Tetani có đặc điểm là co cứng nổi bật ở các cơ xa, đặc biệt ở bàn tay (co quắp cổ tay) và chân (co quắp bàn chân). Cũng có thể xảy ra co thắt thanh quản. Tetani là hậu quả của tăng tính kích thích các dây thần kinh ngoại biên. Mới đầu co cơ không đau, song nếu kéo dài sẽ làm tổn hại cơ và đau. Tetani nặng có thể lôi cuốn các cơ lưng, gây ra thân cong ra sau (Opisthotonus). Thường thường tetani do hạ canxi huyết gây ra song cũng có thể xảy ra do hạ magiê huyết hoặc kiềm tính nặng do hô hấp (xem chương 336). Tetani không rõ nguyên nhân với canxi huyết bình thường, *tạng co dật* xảy ra ở cả hai dạng di truyền và tản phát.

CƠ TĂNG TRƯƠNG LỰC CƠ Khử cực nhiều lần các tế bào cơ có thể gây ra co cơ làm cho cơ cứng đơ và thư giãn bị rối loạn. Tăng trương lực cơ thường không đau, song có thể làm bệnh nhân bất lực vì cản trở các vận động tế nhị của bàn tay hoặc đi lại chậm chạp. Loạn dưỡng tăng trương lực là rối loạn thường gặp nhất kết hợp với tăng trương lực cơ, hoặc những biểu hiện khác của bệnh như đục nhân mắt và cơ bắp yếu thường có dấu hiệu rõ rệt hơn (xem chương. 357).

Tăng trương lực cơ bẩm sinh và loạn trương lực cơ bẩm sinh ít gặp song khó chịu hơn vì tăng trương lực cơ nặng. Tăng trương lực cơ thường nặng lên khi bị nhiễm lạnh và đặc biệt giảm đi bằng "khởi động", giảm khi hoạt động liên tiếp. *Tăng trương lực trái ngược* xấu đi khi hoạt động liên tiếp và là đặc điểm của loạn trương lực cơ bẩm sinh, những bệnh nhân này cũng bị yếu cơ từng hồi và gây nên do nhiễm lạnh (chương 377). Thư giãn cơ rối loạn nghĩa là không hoạt động điện là đặc điểm của thư

giãn chậm của bệnh phù niêm. Sự chậm này gây ra các phản xạ mắt cá chân "hoãn lại" đặc biệt, song chủ yếu là không có triệu chứng.

CO CỨNG Là co một cơ, đau, không kết hợp với khử cực màng cơ. Nó xảy ra trong các rối loạn trong đó suy giảm chuyển hóa như thiếu myophosphorylaza làm giảm sản xuất các phốt phát năng lượng cao. Co cơ tăng lên khi vận động và thường rất đau. Thuật ngữ co cơ không rõ bởi vì cũng dùng nó để mô tả sự hạn chế vận động khớp không có liên quan khi co các gân của cơ, thấy trong các rối loạn thấp khớp, bại não, hoặc bệnh cơ bắp mạn tính. Cứng cơ do co cứng chuyển hóa có thể xảy ra trong hội chứng tăng thân nhiệt ác tính, thường kết hợp với tê toàn thân. Trong tăng thân nhiệt của hội chứng ức chế thần kinh ác tính, cứng cơ xảy ra do hệ TKTƯ hoạt động quá mức, và hoạt động điện mạnh ở cơ.

ĐAU CƠ, ĐAU CHỐI VÀ NHẠY CẢM ĐAU Các cơ đau không nhất thiết hàm ý bệnh của cơ. Bệnh của khớp và xương cũng thường gây than phiền đau cơ và có thể làm lẫn lộn hơn nữa việc khu trú giải phẫu học của triệu chứng do chỗ đưa đến teo cơ vì không sử dụng hoặc yếu cơ vừa phải. Đau ở các mô dưới da hoặc cân và gân cũng có thể thuộc về cơ. Thêm nữa bệnh của các dây thần kinh ngoại biên lớn hoặc những nhánh thần kinh nhỏ bên trong cơ cũng có thể gây nên cả đau cơ và yếu cơ. Đau cơ có thể là một triệu chứng lớn trong các bệnh cơ do viêm, chuyển hóa, nội tiết và ngộ độc (chương 356 và 357).

Chấn thương cơ Hoạt động mạnh, ngay cả trong điền kinh vừa phải, có thể làm rách cơ và gân dẫn tới đau cơ chốc lát cấp diễn, sưng và mềm cơ. Đứt gân của cơ như cơ hai đầu hoặc cơ bắp chân có thể gây co cơ trông thấy.

Đau chịu được và mệt mỏi cơ sau khi hoạt động ráng sức chỉ khác ở chỗ nặng hơn song vẫn là đau bình thường sau khi hoạt động nặng, chưa quen. Những triệu chứng này thường kết hợp với triệu chứng xét nghiệm tổn hại cơ sâu bao gồm tăng enzyme huyết thanh (Creatin - kinaza) và hoại tử cơ rộng khi sinh thiết. Myoglobin huyết và myoglobin niệu cũng có thể xảy ra. Đặc biệt một số loại vận động hay làm đau cơ và hoại tử: co cứng ngắn một cơ khi nó đang duỗi (co cứng lệch tâm), vận động kéo dài như chạy maraton. Cái điểm từ đó các triệu chứng này trở thành bất thường còn chưa rõ. Nhiều bệnh nhân đau khi hoạt động vừa phải. Đau cơ do vận động như thế cũng là đặc điểm của các rối loạn chuyển hóa của cơ bao gồm thiếu carnitin - palmityl - transferaza và thiếu Myoadenylat - deaminaza. Thiếu các enzyme phân hủy glucoza thường hay kết hợp với co cứng cơ. Phần lớn bệnh nhân đau cơ khi hoạt động và sau hoạt động không có bất thường nào có thể xác định được.

Đau cơ tỏa lan Đau cơ trong khi cơ không yếu có thể xảy ra trong các nhiễm khuẩn cấp tính do virus cúm và Coxsackie gây ra. Viêm thớ cơ, đau thớ cơ và viêm cơ thớ cơ là những triệu chứng đồng nghĩa với một rối loạn kết hợp với đau và nhạy cảm cơ và các mô liên kết gần kề. Có thể xác định các tụ "điểm bóp cò" và các dấu hiệu có hệ thống như mệt, mất ngủ, trầm cảm thường thường có mặt (xem chương 356). Tuy nhiều khi bệnh nhân có thể chỉ rõ chỗ sưng đau, nhưng khám tổ chức học không thấy bất thường ở cơ hoặc mô liên kết. Triệu chứng có thể đáp ứng phần nào các thuốc chống viêm không phải steroid, song rối loạn có chiều hướng mạn tính và không bớt. Những bệnh nhân có triệu chứng kéo dài hàng tháng hoặc hàng năm thường được coi là có rối loạn tâm bệnh, song chưa xác định được bản chất là gì.

Đau nhiều cơ do thấp khớp xảy ra ở những bệnh nhân trên 50 tuổi có đặc điểm là cứng và đau ở cơ khớp vai, và cơ khớp háng. Mặc dù triệu chứng đau khu trú ở cơ, song rõ ràng có dấu hiệu khẳng định bệnh liên quan đến viêm khớp gần, các khớp gối và khớp ngoại biên khác thường bị. Bệnh nhân thường bị teo cơ sâu sắc do không dùng các cơ và than phiền yếu cơ khiến nghi viêm đa cơ. Tuy nhiên mức creatinin - kinaza thường bình thường, và sinh thiết cơ thấy teo nhưng không có dấu hiệu hoại tử cơ hoặc viêm. Tốc độ lắng máu cao ở hầu hết bệnh nhân và có thể có tế bào khổng lồ viêm động mạch. Nên chữa bằng các thuốc chống viêm không phải steroid, trừ trường hợp có tế bào khổng lồ viêm động mạch, thì nên dùng prednison (50 - 100 mg/ ngày) Bệnh nhân đau nhiều cơ do thấp khớp chữa bằng thuốc chống viêm không phải steroid và không khỏi có thể dùng prednison liều thấp (10 - 20 mg/ngày). Đau cơ cũng thường thấy trong các rối loạn thấp khác kể cả viêm khớp dạng thấp, luput ban đỏ hệ thống, viêm nút đa động mạch, cứng bì và hội chứng mô liên kết hỗn hợp. Khi đau cơ xảy ra như một triệu chứng sớm có thể nhầm với một bệnh cơ nguyên phát, và đau cơ có thể do một cơ

bị viêm xảy ra trong mỗi bệnh này (chương 356). Bệnh nhân bị viêm đa cơ và viêm bì - cơ có thể có đau cơ, mặc dù trong phần lớn trường hợp, có thể không có đau cơ, hoặc đau chỉ tối thiểu (chương 356).

YẾU CƠ TỪNG HỒI Bệnh nhân thường dùng thuật ngữ *yếu cơ* để mô tả mất hoặc giảm "năng lượng". Ngay cả cố gắng cẩn thận để làm bật ra một lịch sử thật sự ngược lại với yếu cơ chủ quan cũng có thể không phân biệt nổi hai bệnh. Chiến thuật hữu hiệu nhất là yêu cầu bệnh nhân xác định xem chức năng có mất rất ít hay không và nói rõ những hoàn cảnh nhận thấy triệu chứng.

Yếu cơ dù thật sự hay cảm thấy có thể do các rối loạn của hệ TKTƯ hoặc ngoại biên. Yếu do rối loạn hệ TKTƯ như thiếu máu cục bộ não thoáng qua thường kết hợp với thay đổi mức độ ý thức hoặc nhận thức, tăng trương lực cơ và phản xạ duỗi cơ, đôi khi thay đổi cảm giác. Hầu hết nguyên nhân cơ thần kinh của yếu cơ từng hồi thường kết hợp với chức năng tâm trí bình thường, song giảm trương lực cơ và phản xạ duỗi cơ. Những nguyên nhân lớn của yếu cơ từng hồi được liệt kê ở bảng 17-1. Các nguyên nhân trung ương được xem xét ở chương 343.

SUY NHƯỢC TỪNG HỒI Những bệnh nhân mô tả "yếu cơ" từng hồi như *mệt* và *mất năng lượng*, bị suy nhược, có thể tách riêng với yếu cơ thật sự ở chỗ bệnh nhân không mất khả năng làm một việc song mất khả năng làm nhiều lần. Suy nhược là một vấn đề lớn ở nhiều bệnh nhân bị bệnh nặng ở gan, tim hoặc phổi; khám những bệnh nhân này thường khẳng định khả năng của họ làm được mọi hoạt động chức năng ít nhất một lần, như đang quì đứng lên, lên thang gác hoặc đang ngồi ghế đứng lên. Mệt cũng là đặc điểm của tổn hại chọn lọc tương đối của đường vận động hệ thần kinh trung ương đi xuống, trong đó dấu hiệu thần kinh bất thường có thể chỉ tối thiểu.

Yếu cơ từng hồi do bệnh cơ thần kinh ngoại biên có thể là kết quả của thay đổi đột ngột trong chức năng thần kinh ngoại biên, phá hủy từng hồi cơ bắp; thay đổi tính chất điện - sinh lý của cơ do bất thường trong các chất điện giải của máu và thất thoát từng hồi trong dẫn truyền cơ - thần kinh.

THẤT THOÁT TRONG DẪN TRUYỀN THẦN KINH NGOẠI BIÊN

Một số bệnh thần kinh ngoại biên ít gặp thường kết hợp với yếu cơ từng hồi. *Khả năng di truyền bị bại do chèn ép* thường gọi là bệnh thần kinh *tomaculeux*, vì myelin khi sinh thiết dây thần kinh trông giống như xúc xích, là một rối loạn tự thân trội có đặc điểm là liệt đột ngột sau khi đè vào dây thần kinh ngoại biên. Liệt thường tự giới hạn, kéo dài vài ba ngày đến vài tuần. Những loại bệnh thần kinh ngoại biên khác cũng có thể đưa đến phát triển các bệnh thần kinh do chèn ép có thể đảo ngược (xem chương 355).

RỐI LOẠN DẪN TRUYỀN CHỖ NỐI THẦN KINH-CƠ

Nhược cơ nặng, nhất là trong những biểu hiện đầu tiên, có đặc điểm là yếu cơ thoáng qua. Các cơ hộp sọ thường bị đầu tiên gây ra song thị, sụp mi, khó nuốt và khó nói. Ít khi các chi yếu có thể báo trước bắt đầu nhược cơ nặng, và khi không có rối loạn chức năng cơ hộp sọ, có thể hàng tháng không chẩn đoán ra. Diễn hình là sức mạnh thay đổi trong ngày, các phản xạ vẫn còn. Những suy giảm khác ít gặp hơn ở chỗ nối cơ - thần kinh như hội chứng Eaton-Lambert, cũng có thể có yếu cơ từng hồi (xem chương 358).

THAY ĐỔI TỪNG HỒI TRONG CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI

Thay đổi thoáng qua tỷ lệ kali trong huyết thanh kết hợp với những thay đổi sâu sắc về sức mạnh của cơ. Tuy những bại liệt chu kỳ nguyên phát (liệt chu kỳ giảm và tăng kali huyết) nảy ra trong ý nghĩ ở một bệnh nhân có yếu cơ và kali huyết thanh bất thường, những nguyên nhân khác của kali huyết thanh bất thường thường đưa đến kết quả yếu cơ từng hồi (xem chương 359). Bại liệt chu kỳ có tính gia đình ít khi có sau 30 tuổi, những nguyên nhân khác thường thấy ở người già. Bại liệt chu kỳ giảm Kali huyết có thể xảy ra ở những bệnh nhân tăng năng tuyến giáp. Yếu cơ từng hồi do hạ kali huyết có thể xảy ra với mất kali do thận hoặc dạ dày - ruột; những nguyên nhân lớn bao gồm nhiễm toan do ống thận, giảm kali huyết do thuốc lợi tiểu gây nên, tăng aldosteron, hội chứng Bartter, và u tuyến nhung mao đại tràng.

Yếu cơ do tăng kali huyết xảy ra trong suy thận hoặc thượng thận mạn tính, với giảm rénin huyết, giảm aldosteron và do thầy thuốc chỉ định dùng không đúng kali uống một mình hoặc kết hợp với các thuốc lợi tiểu thải kali như triamteren, amilorid,

và spironolacton. Dùng các muối kali để thay thế viên muối có thể gây tăng kali huyết ở những bệnh nhân xuất tiết kali bị rối loạn.

Bảng 17-1. Những nguyên nhân của yếu cơ tỏa lan từng hồi.

Rối loạn điện giải

Hạ kali huyết, tăng aldosteron nguyên phát (hội chứng Conn), ngộ độc Barit, nhiễm toan do ống thận nguyên phát, nhiễm toan do ống thận thứ phát do lạm dụng amphotericin B, hoặc toluen; tăng sản bộ máy cạnh cầu thận (hội chứng Bartter); u tuyến nhưng mao đại tràng, nghiện rượu, thuốc lợi tiểu: licorice, acid para-aminosalicylic, corticosteroid.

Tăng kali huyết: bệnh Addison, suy thận mạn tính, hạ rénin huyết, giảm aldosteron, tiêu cơ vân tái phát.

Tăng canxi huyết

Tetani hạ canxi huyết

Hạ natri huyết

Hạ phosphat huyết

Tăng magiê huyết

Rối loạn chỗ nối cơ-thần kinh

Nhược cơ nặng

Hội chứng Eaton - Lambert.

Nguyên nhân ở hệ TKTƯ

Mất trương lực và bại liệt ngủ kết hợp với chứng ngủ rũ

Xơ cứng rải rác

Cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua.

Rối loạn kèm theo yếu cơ chủ quan:

Tăng thông khí, hạ đường huyết.

Những rối loạn điện giải khác đôi khi cũng có thể gây ra yếu cơ từng hồi như là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của một bất thường chuyển hóa nặng, bao gồm tăng hoặc giảm natri canxi hoặc magiê huyết cũng như giảm photphas - huyết.

BỆNH CƠ BẮP DO CHUYỂN HÓA (xem chương 347)

Một số suy giảm ít gặp trong việc sử dụng glycogen và lipid kết hợp với sản xuất năng lượng của cơ bị rối loạn và gây ra yếu cơ từng hồi, thường kèm theo đau cơ. Suy giảm carnitin - palmityl - transperaza là một bệnh như thế. Những suy giảm chuyển hóa khác của cơ như rối loạn ty lạp thể và suy giảm trong chu kỳ purin - nucleotid, thiếu myoadenylat deaminaza cũng có thể gây yếu cơ từng hồi. Rối loạn này xảy ra ở khoảng 1% dân cư, song không hiểu vì sao chỉ gây ra những triệu chứng ở một số ít người bị thiếu enzym mà thôi.

Những cơn hay tái phát cảm thấy "yếu cơ" thường xảy ra ở những bệnh nhân có hội chứng *tăng thông khí*, tuy vậy khi làm nghiệm pháp thấy sức mạnh cơ bình thường. Cũng tương tự như thế, các *hồi hạ đường huyết tái phát* kết hợp với yếu cơ chủ quan tuy giảm đường huyết không phải là nguyên nhân thường gặp của triệu chứng này. Rối loạn hệ TKTƯ thường không gây yếu cơ tỏa lan và không kết hợp với rối loạn ý thức. Các *cơn vô tình* do cung cấp máu cho đường vận động ở thân não bị tối loạn, gây ra liệt nhẹ đột ngột hai chân hoặc bốn chi thường chỉ kéo dài ít giây. Bệnh nhân bị chứng ngủ rũ có thể mất đột ngột sức mạnh và trương lực cơ trong các hồi đột *mất trương lực*. Rối loạn thể lưới hoạt hóa chịu trách nhiệm về những hồi này cũng như *bại liệt ngủ* xảy ra khi bệnh nhân mắc chứng ngủ rũ, buồn ngủ hoặc thức dậy (xem chương 20).

18. TÊ CÓNG, Ù TAI VÀ CÁC CẢM GIÁC BẤT THƯỜNG KHÁC

Cảm giác thân thể bình thường là một quá trình liên tục chiếm giữ một tỷ lệ đáng kể hoạt động của hệ ý thức hoặc đòi hỏi sự nhận biết. Trái lại, cảm giác bị rối loạn, đặc biệt đau và hơi tê có thể xâm nhập cao độ làm hốt hoảng, dai dẳng và luôn luôn làm người ta chú ý. Những cảm giác bất thường có chiều hướng khiến bệnh nhân đi khám thầy thuốc. Thầy thuốc phải có một khung hiểu biết để đánh giá những cảm giác bất thường, đánh giá nguồn gốc và nhận biết những hàm ý của nó. Khi cảm giác bất thường là đau, thì phải nhanh chóng tìm lời khuyên. Về đau, xin xem chương 3.

HIỆN TƯỢNG DƯƠNG TÍNH VÀ ÂM TÍNH Điều có ích là chia mọi hiện tượng cảm giác bất thường thành 2 loại lớn, dương tính và âm tính. Hiện tượng dương tính bao gồm ù tai, kim châm, cấn rút, cảm

giác thành dải, cảm giác bắn nhanh như chớp (đau như cắt), đau đốn, đau như cắt, vặn, rút, kéo, chặt, đốt, bỏng điện và cảm giác thô. Bệnh nhân thường dùng những từ này để mô tả. Những cảm giác đó có thể hay không thể kinh qua như là đau. Người ta nghĩ rằng cơ sở sinh lý bệnh của các hiện tượng dương tính nằm ở phát sinh lạc chỗ các loạt xung động ở một chỗ nào đó có ngưỡng thần kinh thấp dọc theo đường dẫn truyền cảm giác hoặc ở các thớ ngoại biên hay trung ương. Dòng xung động hợp lưu phát sinh lạc chỗ đó xuất hiện ở những chỗ khác thường so với những nhận cảm ngoại biên bình thường, quyết định tính chất của cảm giác bất thường phải trải qua, tùy theo số lượng, tỷ lệ và phân bố các xung động và loại qui mô của các sợi thần kinh nơi chúng xuất hiện.

Hiện tượng dương tính là hoạt động tăng lên trong đường dẫn truyền cảm giác, cho nên không có và không cần kết hợp với suy giảm cảm giác thấy rõ khi khám, một điều quan trọng mà người khám phải nhớ.

Hiện tượng âm tính là kết quả của mất chức năng cảm giác và có đặc điểm là tê cóng, giảm hoặc không có cảm giác theo một phân bố đặc biệt. Trái với hiện tượng dương tính, hiện tượng âm tính có kèm theo những điều tìm thấy khi khám cảm giác. Trong các rối loạn ảnh hưởng đến cảm giác ngoại biên, người ta ước tính chí ít một nửa các thớ hợp lưu cung cấp thần kinh cho một vị trí nào đó bị mất hoặc không hoạt động. Nếu tỷ lệ mất chậm hoặc mạn tính thì khi khám khó chứng minh mất cảm giác da; mặc dù còn ít các thớ cảm giác hoạt động. Cảm giác bất thường xuất hiện nhanh thường gợi lên hiện tượng dương tính theo một loại nào đó, và bệnh nhân nhận biết nhanh hơn so với chi lưu âm thầm. Mức độ lâm sàng nhẹ của rối loạn cảm giác không chứng minh được bằng khám lâm sàng cảm giác, có thể phát hiện bằng nghiên cứu dẫn truyền cảm giác của thần kinh hoặc các thế năng não cảm giác thân thể khêu gợi (chương 341 và 354).

Thuật ngữ Hai loại thuật ngữ y học chung được dùng để đặc trưng cho cảm giác bất thường, đó là những thuật ngữ chỉ những triệu chứng mà bệnh nhân than phiền (cả hiện tượng dương tính và âm tính) và những thuật ngữ mô tả những bất thường tìm thấy khi khám (chỉ riêng hiện tượng âm tính). *Hơi tê* và *loạn cảm giác* là những từ dùng để chỉ hiện tượng dương tính. Hơi tê bao hàm cảm giác bất thường cảm thấy khi không có một kích thích thật sự nào, còn loạn cảm giác là một từ chung hơn dùng để mô tả mọi loại cảm giác dương tính có kích thích hay không. Những bất thường tìm thấy khi khám là *tăng cảm giác* và *giảm cảm giác* (giảm cảm giác da với một loại nghiệm pháp cụ thể như đè ép, sờ nhẹ, kích thích nóng hoặc lạnh); *tê* (hoàn toàn không có cảm giác da với cùng kích thích, cộng thêm châm kim) và *giảm đau* (mất tri giác đau, nghĩa là tổn thương nhận cảm như châm kim). *Tăng cảm giác* có nghĩa là tri giác quá mức một cảm giác đáp ứng với chạm nhẹ hoặc vuốt lên da. Cũng tương tự như thế, *dị giác* mô tả tình huống trong đó một kích thích thường ngày không đau, nhưng trong dị cảm thấy đau, thậm chí hành hạ.

Một ví dụ là gây cảm giác đau bằng một cái âm thoa. *Tăng cảm giác đau* chỉ một đáp ứng quá mức với một kích thích độc hại, còn *loạn cảm đau* là một từ rộng bao gồm các hiện tượng tăng cảm giác, dị giác và tăng cảm giác đau.

Rối loạn cảm giác sâu, xuất hiện từ các thoi cơ, gân và khớp sẽ được bàn riêng. Bình thường các hợp lưu này phục vụ cho tự cảm (cảm giác tư thế) và cảm giác từ lúc này sang lúc khác của tình trạng co cơ. Nếu một số lượng đáng kể các đầu nút thần kinh này bị mất thì biểu hiện ra là mất cân bằng, nhất là khi nhắm mắt hoặc ở trong tối, các động tác chính xác vụng về và dáng đi không vững, tất cả những cái đó là thuộc *thất điều cảm giác* (chương 16). Những điều tìm thấy khác khi khám là ít hoặc không biết tư thế của khớp và nhạy cảm rung ở các chi bị. Dấu hiệu Romberg dương tính, nghĩa là bệnh nhân lắc lư hoặc ngã khi bảo đứng chụm chân và nhắm mắt.

Khi mất hợp lưu nặng lôi kéo cảm giác sâu, bệnh nhân không thể đi hoặc đứng một mình hoặc thậm chí ngồi nếu không có người đỡ. Những động tác liên tục không tùy ý như giun bò gọi là *giả múa vờn* ở bàn tay và cẳng tay, nhất là khi nhắm mắt.

Những bệnh nhân này bị bất lực nặng.

Cảm giác bình thường Phân bố thần kinh hợp lưu ở da được rất nhiều loại nhận cảm phục vụ, cả các đầu mút trần (nhận cảm tổn thương và nhận cảm nhiệt) và các đầu mút có bọc (nhận cảm cơ học). Mỗi cái có bộ riêng nhạy cảm với những kích thích cụ thể (xem bảng 18-1) kích thước và sự khác nhau của trường cảm thụ và những tính chất thích

nghi. Phần lớn những hiểu biết về các nhận cảm này bắt nguồn từ sự phát triển kỹ thuật để nghiên cứu các thớ cơ riêng biệt nguyên vẹn bên trong dây thần kinh ở những người tỉnh táo, không gây mê. Không những có thể ghi lại từ các thớ cơ riêng biệt, to hoặc nhỏ, mà còn có thể kích thích những thớ cơ tách riêng ra. Một rung động gây ra bởi kích thích tự nhiên hoặc vì kích thích điện ở một thớ cơ to có myelin, hợp lưu, có thể ghi lại và khu trú.

Các thớ hợp lưu ở thân dây thần kinh ngoại biên phù hợp theo định khu với các mẫu dính liền khi đến gần các rễ lưng và đi vào sừng sau của cột lưng. Từ đấy, các hình chiếu nhiều synap của các thớ nhỏ (không có và có ít myelin) nói chung phục vụ cảm giác tổn thương và cảm giác nhiệt. bắt chéo và đi lên vào đường lưng - đồi bên kia thông qua tủy sống, thân não tới nhân bụng sau - bên của đồi thị và cuối cùng phóng chiếu lên hồi não sau trung tâm ở vỏ não thùy đỉnh (chương 3). Các thớ to phục vụ cho cảm giác sờ và tư thế và cơ giác phóng chiếu theo mỏ vào cột sau cùng bên của tuỷ sống và cuối cùng khớp synap đầu tiên trong nhân mảnh dẻ hoặc nhân hình nêm của tủy bên dưới (xem hình 18-1). Nơron loại hai bắt chéo và đi lên vào dải cảm giác giữa nằm ở giữa tủy và nóc cầu, não giữa và các synap trong nhân bụng sau - bên.

Nơron loại ba phóng chiếu lên vỏ não thùy đỉnh. Hệ này gọi là *dải cảm giác.*

Tuy ta đã biết khá rõ về loại thớ và chức năng làm thành hệ thống lưng - đồi và dải cảm giác, còn nhiều thớ khác, đặc biệt những thớ liên quan đến xúc giác, đè ép và cảm giác tư thế, đi lên và phân bố tỏa lan cả ở cùng bên và bên đối diện trong góc vuông trước - bên của tủy sống. Những đặc điểm giải phẫu này cắt nghĩa tại sao một người có tổn thương hoàn toàn cột sau của tủy sống lại mất ít cảm giác khi khám.

KHÁM CẢM GIÁC Bước đầu tiên khám hệ cảm giác - thân thể là làm các thủ nghiệm về cảm giác đầu tiên, theo qui ước, bao gồm đau, chạm, rung, tư thế khớp, cảm giác nhiệt, cả nóng và lạnh.

Bảng 18-1. Các nhận cảm cảm giác da ở người.*

Loại nhận cảm	Khu trú	Kích thích hoạt hóa	Thớ TK hợp lưu.	Cảm giác gợi lên	Đường trung ương
Tiểu thể Maissner	S	Ánh sáng, đè ép. một lần hoặc nhiều lần	LM	vỗ nhẹ, rập rờn	Dải cảm giác
Dĩa Merkel	S	Đè lâu	LM	Cảm giác đè ép	
Tiểu thể Pacini	D	Ánh sáng chạm nhẹ một lần hoặc nhiều lần	LM	Cảm giác rung	
Đầu mút Ruffini	D	Đè ép lâu, có góc cảm	LM	Không, có lê tụ	
Đầu mút trần	S	Độc	SM	Đau sắc	Lưng đồi
Đầu mút trần	S	Độc	UM	Đau lờ mờ	
Đầu mút trần	S	Nhiệt 34 - 50°C	UM	Nóng	
Đầu mút trần	S	Nhiệt, giới hạn không rõ	SM	Lạnh	

** LM = Sợi to có myelin, SM = Sợi nhỏ có myelin; UM = Sợi không có myelin; D = sâu; S = nông*

(Nguồn: Theo Lindblom và Ochoa - 1986)

Bảng 18-2. Thử nghiệm cảm giác đầu tiên

Cảm giác	Thử nghiệm	Đầu mút được hoạt hóa	Sợi trung gian	Đường trung ương*
Đau	Châm kim	Nhận cảm tổn thương da	Nhỏ	Lưng- đồi, còn lan tỏa
Nhiệt độ, nóng	Tia nước ấm	Nhận cảm nhiệt ở da với sức nóng	Nhỏ	Lưng - đồi
Nhiệt độ lạnh	Tia nước lạnh	Nhận cảm lạnh ở da	Nhỏ	Lưng- đồi
Chạm	Xoa bông, chải nhẹ	Nhận cảm cơ học ở da, cả các đầu mút trần	To và nhỏ	Dải cảm giác, còn lan tỏa và lưng- đồi
Rung	Âm thoa 128Hz	Nhận cảm cơ học, nhất là các thể Pacini	To	Dải cảm giác, còn lan tỏa
Tư thế khớp	Động tác thụ động các khớp cụ thể	Bao khớp và các tận cùng gân, thoi cơ	To	Dải cảm giác,còn lan tỏa

* Lan tỏa = Phóng chiếu đi lên tỏa lan vào các cột trước bên cùng bên và bên kia
Lưng đồi = phóng chiếu lưng-đồi thị phía bên kia; Dải cảm giác = cột sau và phóng chiếu dải cảm giác cùng bên.

Các thử nghiệm này dần dần được hệ thống hóa qua truyền thống song phải đánh giá, dù thô sơ các chức năng và đường dẫn truyền hợp lưu lớn (xem bảng 18-2). Việc thử nghiệm cả chức năng cảm giác đầu tiên và vỏ não có thể làm tại giường bệnh hoặc tại phòng với trang bị tối thiểu.

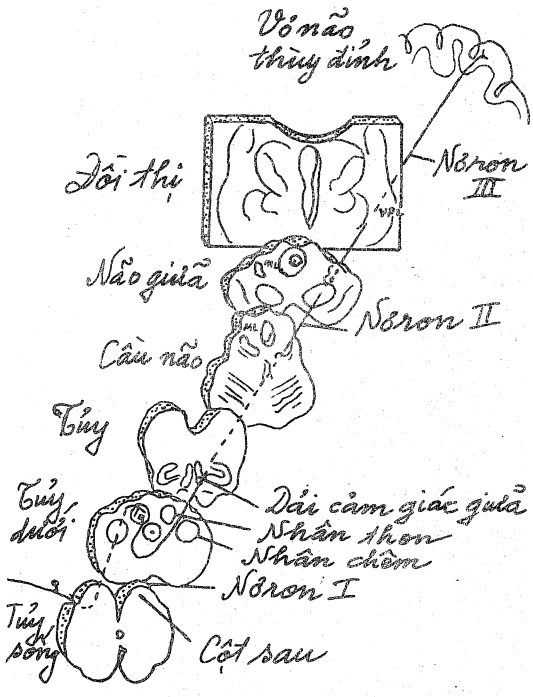
Việc khám cảm giác phải tuân theo một số nguyên tắc chung. Thứ nhất, nên nhớ người khám phụ thuộc vào câu trả lời chủ quan của bệnh nhân. Cho nên việc phân biệt các câu trả lời tùy thuộc vào mức độ sáng suốt, động cơ và trí thông minh của bệnh nhân, cũng như vào kỹ năng của người khám làm rõ vấn đề. Một bệnh nhân u mê hoặc sững sờ thì người khám chỉ còn quan sát họ rút lại nhanh đến mức nào và động tác tự vệ phức tạp ra sao khi đáp ứng một cấu véo hoặc kích thích đơn độc. Bệnh nhân tỉnh táo nhưng không hợp tác thì thường có thể thu được một ý niệm nào đó về chức năng tự cảm bằng cách quan sát những động tác ngẫu nhiên tự làm tốt nhất cần sự thăng bằng và chính xác, song không thể khám được cảm giác da. Thứ hai, khám cảm giác không nên ép nếu bệnh nhân mệt. Chỉ nên khám qua loa chờ đến khi nào bệnh nhân yên tĩnh sẽ khám đầy đủ hơn. Thứ ba, khám cảm giác cho một bệnh nhân không có than phiền về thần kinh, chỉ nên khám qua loa bằng kim châm, sờ và rung ở bàn tay, chân, cùng với đánh giá đúng đi, kể cả nghiệm pháp Romberg, kiểm tra sự toàn vẹn của cả hệ vận động và tiểu não. Thứ tư, nên thử nghiệm cho bệnh nhân nhắm mắt hoặc bịt mắt khi khám cả cảm giác đầu tiên và cảm giác vỏ não.

Cảm giác đầu tiên (Xem bảng 18.2)

Thường thường thử nghiệm cảm giác đau bằng kim, bảo bệnh nhân khu trú nơi châm kim hoặc tính chất khó chịu của kích thích chứ không phải cảm giác đè hoặc chạm gây ra. Giới hạn vùng đau từ chỗ đau nhiều nhất đến vùng ít đau nhất (xem hình 18.2 và 18.3).

Cảm giác nhiệt, cả nóng và lạnh, có lẽ thú tốt nhất bằng chạm vào da trong 2 giây với chai nước có nhiệt độ theo ý muốn, đo bằng nhiệt kế. Hầu hết mục đích đều thỏa mãn nếu bệnh nhân có thể xác định với chai nước ấm $35^{o}C$ hoặc $36^{o}C$ và lạnh $28^{o}C$ - $32^{o}C$. Giữa $28^{o}C$ và $32^{o}C$ hầu hết mọi người có thể phân biệt sự khác nhau về nhiệt độ mỗi lần cách nhau $1^{o}C$. Phải thử cả lạnh và nóng bởi vì nhận cảm đáp ứng khác nhau.

Chạm da thường thử với một que bông hoặc bàn chải lông lạc đà. Nói chung, nên tránh thử chạm lên chỗ da có lông bởi vì chung quanh mỗi nang lông cảm giác rất phong phú. Bệnh nhân bịt mắt trả lời "thấy có" mỗi khi cảm thấy có kích thích. Yêu cầu chỉ những chỗ cảm thấy kích thích, bởi vì thử



Hình 18.1 Sơ đồ đơn giản của hệ giải cảm giác phục vụ tự cảm và chạm phân biệt.

nghiệm này không những thử cảm giác chạm, mà cả khu trú vị trí chạm (xem thử cảm giác vỏ não ở dưới).

Thử tư thế của khớp là đo tự cảm, một trong những chức năng quan trọng nhất của hệ cảm giác. Thường thường thử tư thế của khớp trước hết ở ngón chân cái và ở các ngón tay. Bảo bệnh nhân nhắm mắt và thư giãn hoàn toàn bộ phận cần khám. Trường hợp khám ngón chân cái, bắt đầu khám ở tư thế trung lập và nắm nhẹ giữa ngón tay cái và ngón trỏ ở một bên ngón cái (chứ không ở đầu và ở đáy). Sau đó cử động nhẹ ngón chân cái về phía gan hoặc mu bàn chân, và bảo bệnh nhân cho biết là vận động lên trên hay xuống dưới? Phải nắm chắc bệnh nhân hiểu phương hướng của vận động mà ta thử chứ không phải hướng của ngón chân cái khi nó dừng lại. Bệnh nhân không có cảm giác tư thế ở phần thử sẽ nhầm 50% bởi vì chỉ có hai cách chọn. Những câu trả lời luôn luôn nhầm lớn hơn 50% là phải nghi ngờ. Nếu nhầm trong việc nhận thức hướng của các động tác thụ động của ngón chân, thì phải thử động tác thụ động của mắt cá hoặc thậm chí đầu gối theo cùng một cách. Cũng tương tự như thế, có thể thử cảm giác tư thế của khớp gần của ngón tay trỏ, và nếu bất thường, có thể thử thêm khớp các ngón tay khác, cổ tay và khớp khuỷu. Có thể thử tư thế của khớp gần, trước hết ở vai bằng cách hỏi bệnh nhân chụm hai ngón tay trỏ lại với nhau, cẳng tay duỗi và mắt nhắm.

Những người bình thường làm được động tác này hoàn toàn chính xác, sai lệch 1 cm, hoặc dưới 1 cm.

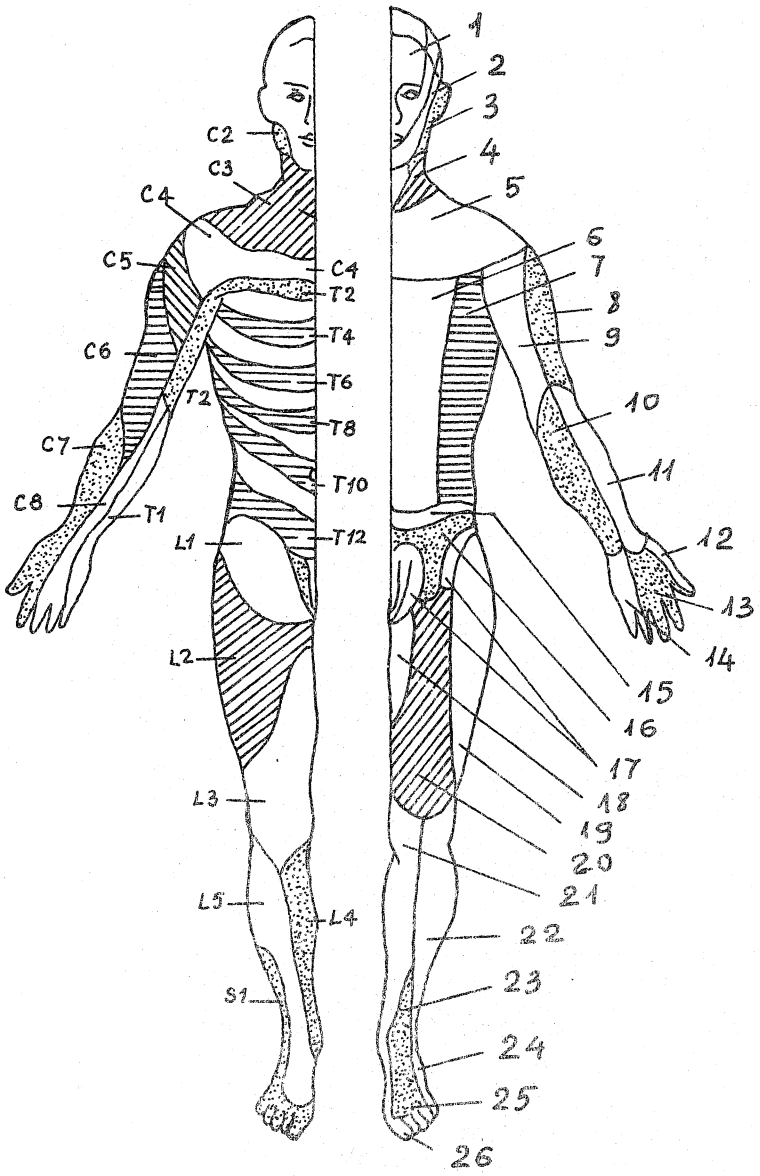
Cảm giác rung thử bằng một âm thoa, thường dùng loại lớn rung 128 Hz. Âm thoa này giảm rung khá chậm cho nên có thể dùng đếm số lượng, bởi cần 15 - 20 giây để giảm dưới ngưỡng cảm thụ. Thường thử cảm giác rung ở những chỗ lồi xương, nhất là ở các mắt cá, xương bánh chè, gai chậu trước - trên, gai đốt sống, khớp đốt ngón tay - bàn tay (khuỷu), mỏm trâm xương trụ, khuỷu, ụ mỏ quạ xương bả vai. Nơi kiểm tra để thử rung là xương ức và trán. Người khám có thể so sánh ngưỡng ở một nơi cho biết của bệnh nhân và của mình. Ước lượng đại khái mức mất cảm giác rung có thể làm bằng cách đếm số giây mà người khám cảm thấy cảm giác rung dài hơn so với bệnh nhân. Phải nói cho bệnh nhân rõ đây là cảm giác rung chứ không phải là đè ép của âm thoa mà bệnh nhân thường chú ý tới.

Cảm giác vỏ não

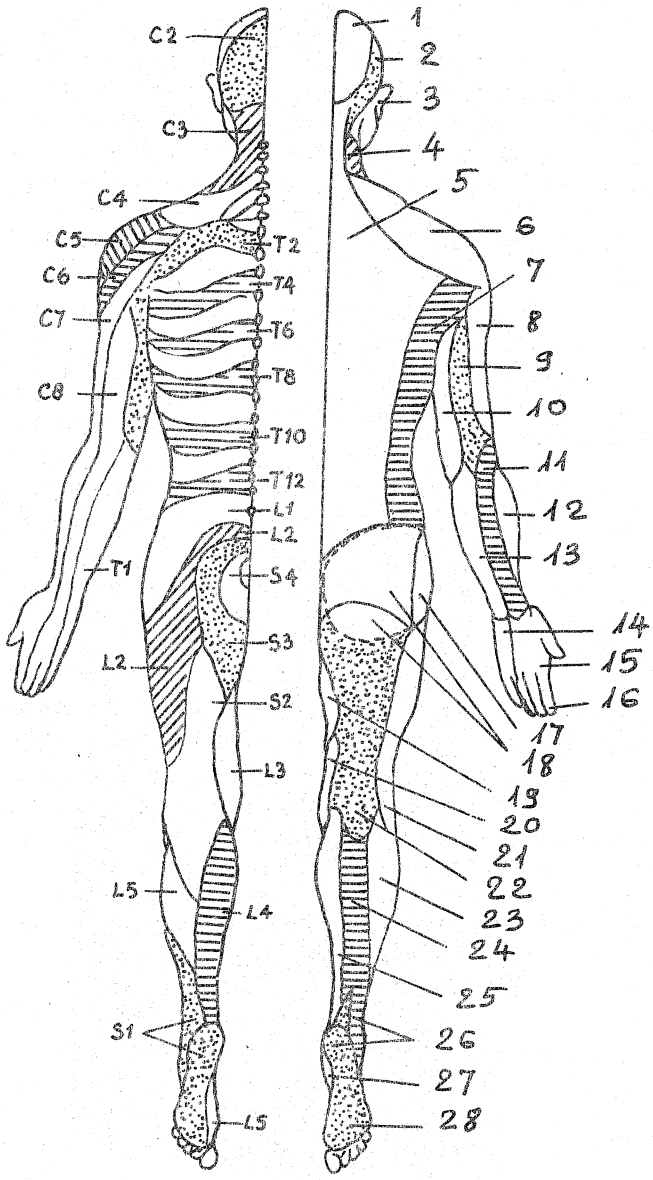
Thử cảm giác vỏ não bao gồm phân biệt hai điểm, khu trú chạm, nhận thức vật, nhận biết hình vẽ, kích thích đồng thời hai bên, kể các phương pháp thường dùng nhiều nhất khi cảm giác đầu tiên bình thường ở một bệnh nhân tỉnh táo, hợp tác, mà các thử nghiệm này bất thường, thì có nghĩa là có tổn thương ở vỏ não thùy đỉnh hoặc những phóng chiếu đồi - vỏ lên thùy đỉnh. Nếu cảm giác đầu tiên thay đổi, thì không thể thử các chức năng phân biệt này của vỏ não.

Thử phân biệt hai điểm bằng compa đặc biệt đặt cách 2 mm cho tới vài cm, rồi sau đó đặt lên chỗ định thử.

Người bình thường có thể phân biệt các điểm ở cách 3-4 mm. Có thể phân biệt gần hơn các điểm ở lưỡi, môi, song ngưỡng để phân biệt hai điểm trên thân thể có thể phải vài ba cm. Phải luôn luôn so sánh



Hình 18.2 Nhìn mặt trước các u da (trái) và vùng da do các dây thần kinh ngoại biên chi phối (phải)
1- dây TK (DTK) mắt; 2- DTK hàm; 3- DTK tai to; 4- DTK cổ ngang; 5- DTK trên xương đòn; 6- DTK liên sườn nhánh trước; 7- nhánh bên; 8- DTK nách; 9- DTK da cánh tay giữa và liên sườn - cánh tay; 10- DTK trước cánh tay giữa; 11- DTK trước cánh tay bên, 12- DTK quay; 13- DTK giữa; 14- DTK trụ;15- DTK chậu - hạ vị ; 16- DTK chậu - bẹn; 17- DTK sinh dục đùi; 18- DTK bịt; 19- DTK đùi bên; 20- DTK đùi trước; 21- DTK hiển; 22- DTK bắp chân bên; 23- DTK mác nông; 24- DTK bắp chân; 25- DTK mác sâu; 26- DTK bàn chân giữa.



Hình 18.3.Nhìn phía sau các u da (trái) và các vùng da do các DTK ngoại biên chi phối (phải).
1- DTK chẩm to; 2- DTK chẩm nhỏ; 3- DTK tai to; 4- DTK cổ ngang; 5- nhánh da của DTK lưng to; 6- DTK trên xương đòn; 7- Nhánh bên của DTK liên sườn; 8- DTK nách; 9- DTK da sau cánh tay; 10- DTK da cánh tay giữa và liên sườn; 11- DTK Da trước sau cánh tay ; 12- DTK da trước cánh tay bên; 13- DTK da trước cánh tay giữa; 14. DTK trụ;15- DTK quay ; 16- DTK giữa; 17- DTK chậu - hạ vị; 18- DTK bẹn; 19- DTK bìu;20- DTK da đùi trước; 21- DTK da đùi bên; 22- DTK đùi sau; 23- DTK da bắp chân bên; 24- DTK bắp chân ; 25- DTK hiển; 26- DTK gót chân; 27- DTK hiển; 28- DTK chày nhánh bàn chân.

giữa những chỗ tương tự ở hai bên thân thể, bởi vì suy giảm khi có tổn thương cụ thể ở thùy đỉnh thường thường ở một bên. Điểm này đúng với mọi thử nghiệm cảm giác vỏ não.

Khu trú chạm thường làm bằng đè nhẹ đầu ngón tay của người khám, bảo bệnh nhân nhắm mắt xác định nơi chạm. Thường thường bảo bệnh nhân chạm vào cùng chỗ đó bằng ngón tay. Kích thích đồng thời hai bên ở những nơi tương tự (chẳng hạn ở mu hai bàn tay) có thể làm để xác định tri giác chạm có bị mất hẳn ở một bên nào không. Hiện tượng này coi như là mất khi kích thích đồng thời hai bên.

Nhận biết chữ là khả năng nhận biết các chữ hoặc con số mà người khám vẽ bằng đầu ngón tay trên những phần khác nhau của thân thể trong khi bệnh nhân nhắm mắt. Thường thường so sánh giữa hai gan bàn tay. Con số nên viết khá to gần hết gan bàn tay. Một lần nữa, việc so sánh bên này với bên kia là quan trọng bậc nhất. Không nhận biết chữ hoặc con số gọi là *mất nhận biết chữ* .

Nhận thức không gian là khả năng xác định những vật thể thông thường bằng sờ, nhận biết hình thù kích thước và kết cấu. Những vật thể thông thường chuẩn là những vật để làm thử nghiệm tốt nhất, như hòn bi, kẹp giấy, bóng cao su nhỏ và đồng tiền. Bệnh nhân có nhận thức vật bình thường phân biệt được đồng hào với đồng xu nhỏ và đồng tiền. Bệnh nhân có nhận thức vật bình thường phân biệt được đồng hào với đồng xu, và chắc chắn phân biệt đồng xu lớn với đồng xu nhỏ. Mỗi lần chỉ cho thử ở một tay thôi; nếu tay nào không làm được thì để sang tay kia để so sánh. Những người không xác định được các vật thể thông thường ở một bên tay, nhưng bên kia lại làm được thì gọi là bàn tay *mất nhận thức vật thể* . Xin nhớ so sánh phần thân thể này với phần thân thể kia.

Khu trú cảm giác bất thường Những bệnh thần kinh ngoại biên thường chia loại, ở xa và đối xứng về phân bố hoặc suy giảm tuy rằng hầu hết bệnh thần kinh ngoại biên đều bao gồm mọi cảm giác và ảnh hưởng đến mọi loại cảnh giác, song vẫn có thể rối loạn cảm giác lựa chọn tùy theo qui mô sợi thần kinh bị. Trong bệnh ở các sợi thần kinh nhỏ, dấu ấn bảo đảm là bỏng rát, loạn cảm giác đau, cảm giác kim châm và nhiệt giảm, song vẫn còn tự cảm, chức năng vận động và cả giật gân sâu. Cảm giác chạm bị khác nhau, song khi còn thì mẫu cảm giác thuộc loại phân ly (xem ở dưới). Trái với các bệnh sợi thần kinh nhỏ, bệnh ở các sợi to có đặc điểm là giảm cảm giác tư thế, mất cân bằng, không có giật gân, rối loạn vận động khác nhau, song còn hầu hết cảm giác đa, ít hoặc không có loạn cảm giác.

Hơi tê và loạn cảm giác đau có thể do DTK ngoại biên hoặc tủy sống, và có thể xuất hiện ở thân não, song thường thường người ta cho là do các trận mưa xung động xuất phát từ các ổ lạc chỗ hoặc các ổ bình thường. Riêng hơi tê không thể khu trú được, nhưng khi kết hợp với các dấu hiệu khác của bệnh thần kinh hoặc bệnh tủy sống thì có thể suy ra nguồn gốc chính xác.

Mẫu suy giảm cảm giác phân ly, trong đó mất cảm giác kim châm và nhiệt, song chạm vẫn còn thường là dấu hiệu của đường lưng đồi bị liên lụy ở tủy sống, đặc biệt nếu suy giảm khu trú ở một bên và ở gần trên thân mình. Đường lưng - đồi ở hai bên bị thương xảy ra khi tổn thương ảnh hưởng đến trung khu của tủy sống, như thấy khi ống trung tâm trong bệnh thủy thũng tủy hoặc rỗng tủy lan rộng ra. Cảm giác phân ly cũng có thể xảy ra.

Trong các bệnh thần kinh ngoại biên, trong đó các sợi thần kinh da hợp lưu nhỏ thường hay bị những bệnh thần kinh có cảm giác phân ly gồm viêm thần kinh do phong, bệnh thần kinh cảm giác di truyền, một vài ca viêm đa thần kinh amyloid và đái tháo đường (xem chương 355).

Rối loạn cảm giác nửa người với giật tê cóng từ đầu đến chân thường là do nguyên nhân đồi thị. Khi bắt đầu đột ngột tổn thương đồi thị thường là đột qui nhẹ (nhồi máu gây rỗng). Thỉnh thoảng khi tổn thương ảnh hưởng đến đồi sau - bên hoặc chất trắng gần kề, thì có thể xảy ra hội chứng Déjerine - Roussy Đó là một tình trạng đau nửa người dai dẳng không bớt, thường được mô tả với những từ bi đát như "thịt ở các chi như bị xé", hoặc "bên đó như bị tắm acid" (xem chương 3) Mô hình Harlequin rối loạn cảm giác trong đó một bên mặt và bên thân phía đối diện bị, khu trú ở tủy bên, trong đó một tổn thương nhỏ có thể làm hư hại cả đường dây thần kinh sinh ba cùng bên đi xuống và các thớ lưng đồi đi lên (dải cảm giác bên) phục vụ cho tay bên kia, chân bên kia và nửa thân người bên kia (xem: Hội chứng tủy bên chương 343)

Khi có tổn thương ở thùy đỉnh, ở vỏ não hay chất trắng bên dưới, các triệu chứng nổi bật nhất là bỏ mặc, không chú ý nửa người bên kia và khuynh

hướng không dùng tay và bàn tay bên đối diện. Các thử nghiệm cảm giác đầu tiên thường bình thường, hoặc thay đổi tối thiểu, song các thử nghiệm cảm giác vỏ não thường nghiêm trọng (xem chương 24). Rối loạn cảm giác đau hoặc thậm chí cảm giác tê cóng hay bất thường trừ trường hợp đặc biệt có cảm giác giật từng ổ. Những cái này thường do tổn thương bên trong hoặc ở gần hồi não sau trung tâm. Triệu chứng của giật cảm giác thân thể thường là kết hợp tê cóng và giật, song thường có thêm những cảm giác phức tạp khác như cảm giác ào ạt, cảm giác nóng, cảm giác vận động không có chuyển động trông thấy, hoặc tính chất rối loạn cảm giác đau khó chịu. Thời lưu giật không giống nhau, có thể thoáng qua, kéo dài vài giây, hoặc dai dẳng hàng giờ. Các đặc điểm vận động thành ổ (giật rung) có thể xuất hiện, có thể xảy ra động kinh toàn thân và bất tỉnh. Thường thường vị trí của triệu chứng ở một bên ở môi, mặt, ngón tay, chân; các triệu chứng có thể lan rộng như trong cơn động kinh Jackson. Đôi khi các triệu chứng có thể xảy ra đối xứng ở hai bên, chẳng hạn ở hai bàn tay. Điều này là do vùng cảm giác thứ hai (một bên) bị liên lụy nằm ở vùng Rolando và ngay ở phía trên rãnh Sylvius.

19. RỐI LOẠN NGỬI, NẾM VÀ NGHE

NGỬI Cảm giác ngửi quyết định mùi vị và vị ngon của thức ăn và đồ uống. Nó cùng với hệ thần kinh sinh ba phục vụ như một người kiểm tra các hóa chất hít vào, kể cả các chất nguy hiểm như khí tự nhiên, khói thuốc lá, các chất ô nhiễm không khí. Tuy cảm giác định tính về ngửi là nhờ biểu mô thần kinh khứu giác, song nhiều chất có thể gây cảm giác thân thể mát hoặc nóng và kích thích thông qua dây thần kinh sinh ba, DTK mặt, DTK thiệt hầu và những dây phế vị hợp lưu ở mũi, xoang miệng, lưỡi, hầu và thanh quản. Có thể coi cảm giác ngửi là một trong những hệ thống cảm giác hóa học bởi hầu hết các hóa chất gây nên tri giác mùi vị, ngửi và ở thần kinh sinh ba.

Biểu mô thần kinh khứu giác nằm ở phần trên xoang mũi. Nó chứa đựng những tế bào nhận cảm khứu giác lưỡng cực được bố trí có trật tự, những tế bào vi nhung mao, tế bào nuôi và tế bào đáy. Các răng của tế bào lưỡng cực có hình củ hành hoặc túi phóng chiếu vào lớp nhầy và có 10- 20 thể mi. Nơi nhận cảm các phân tử khứu giác nằm ở các thể mi. Tế bào vi nhung mao nằm gần kề tế bào nhận cảm ở trên mặt biểu mô thần kinh. Tế bào nuôi không giống như các tế bào tương ứng ở biểu mô hô hấp, không chuyên sản xuất ra chất nhầy. Chức năng của nó chưa được biết. Tế bào đáy là tổ tiên của các loại tế bào khác trong biểu mô thần kinh khứu giác, kể cả các tế bào nhận cảm lưỡng cực. Có sự luân chuyển thường kỳ các tế bào nhận cảm lưỡng cực, chức năng của chúng là các nơron cảm giác đầu tiên. Thêm vào tổn thương thân tế bào hoặc các axon của nó, tế bào nhận cảm được thay thế bằng tế bào đáy, phục hồi lại mối liên hệ thần kinh trung ương. *Do đó các nơron cảm giác đầu tiên này là độc nhất trong các hệ cảm giác ở chỗ chúng được thường kỳ thay thế và tái sinh sau khi bị tổn thương.*

Các axon của tế bào nhận cảm làm thành từng hàng của DTK khứu giác, đi qua tấm rây và tận cùng ở bên trong các khối hình cầu của nơron gọi là cuộn tiểu cầu, trong hành khứu não. Cuộn tiểu cầu là một ổ tập trung cao độ các thông tin, bởi vì nó có nhiều sợi vào hơn là sợi ra. Các nơron chủ yếu loại hai là tế bào hình mũ tế. Răng đầu tiên của mỗi tế bào hình mũ tế kéo dài đến một hình cầu. Axon của các tế bào hình mũ tế cùng với axon của các tế bào chùm ở gần kề với hệ viền, kể cả nhân khứu giác trước, vỏ não giống hình quả lê, vỏ não quanh hình hạnh nhân, củ khứu giác nhân của đường khứu giác bên và nhân giữa vỏ của hạnh nhân.

Các mùi được hấp thu vào chất nhầy nằm trên biểu mô thần kinh khứu giác, tỏa lan vào thể mi và gắn một cách đảo ngược được vào màng nhận cảm. Quá trình gây ra những thay đổi thích ứng trong protein nhận cảm gây ra một chuỗi các sự kiện sinh hóa đem đến kết quả làm phát sinh những tiềm năng tác động trong các nơron đầu tiên. Ghi mã cường độ xuất hiện bằng mức nổ trong các nơron hợp lưu. Thực ra ở người ta có quan hệ rõ ràng giữa các đo lường tâm - vật lý cường độ và độ lớn của tiềm năng khêu gợi ở biểu mô thần kinh khứu giác. Ta còn biết rất ít về tính chất ghi mã. Các tế bào nhận cảm của từng người, đáp ứng với một loạt rất rộng các kích thích. Người ta cho rằng có nhiều loại nơi nhận cảm trong mỗi tế bào.

Rối loạn cảm giác ngửi Rối loạn cảm giác ngửi

gây bởi các bệnh ngăn cản mùi đến được với biểu mô thần kinh khứu giác (mất dẫn truyền), tổn thương vùng nhận cảm (mất cảm giác) hoặc hư hỏng đường dẫn truyền khứu giác trung ương (mất thần kinh cảm giác).

Mất dẫn truyền khứu giác Có thể là kết quả của màng nhầy sưng lên do viêm nhiễm cấp tính đường hô hấp trên, viêm mũi do vi khuẩn, viêm xoang, viêm mũi dị ứng, thay đổi cấu trúc trong xoang mũi như lệch phên mũi, polyp, tân sản. Cũng có thể chất nhầy tiết ra bất thường, làm ngập các thể mi khứu giác, đưa đến mất nhạy cảm khứu giác. Thường ta biết rất ít về những thay đổi môi trường chất nhầy của biểu mô thần kinh khứu giác.

Mất khứu giác cảm giác Là do phá hủy biểu mô thần kinh khứu giác do nhiễm virus, tân sản, hít các khí độc, thuốc, ảnh hưởng đến thay đổi tế bào, chữa phóng xạ ở đầu. *Mất khứu giác do thần kinh* xảy ra khi có chấn thương vào đầu, có gãy hay không gãy đáy hộp sọ trước hoặc tấm rây, tân sản ở vùng hố sọ trước, các phẫu thuật, dùng thuốc độc hại đối với thần kinh và trong một số rối loạn di truyền như hội chứng Kallmann.

Về mặt tâm - vật lý rối loạn cảm giác ngửi có thể chia theo than phiền của bệnh nhân hoặc theo những đo đạc cảm giác khách quan thành *mất khứu giác hoàn toàn* (mất toàn bộ), không ngửi thấy gì cả; *mất khứu giác một phần*, còn ngửi thấy một ít cảm giác khứu giác và *mất khứu giác cụ thể* - mất khả năng đánh giá một hoặc một ít mùi. *Giảm khứu giác hoàn toàn* (giảm toàn bộ) - giảm với tất cả các mùi; *giảm khứu giác một phần* - giảm đối với một số mùi; *loạn khứu giác* (mùi thối hoặc loạn khứu): ngửi sai một mùi nghĩa là ngửi thấy mùi khó chịu khi trong môi trường không có mùi đó; *Tăng khứu giác hoàn toàn* là tăng nhạy cảm với mọi thứ mùi; và *mất khứu giác* là không thể phân loại đối chiếu hoặc xác định mùi bằng lời mặc dù vẫn còn khả năng phân biệt các mùi và nhận biết bình thường.

ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG

Lịch sử khởi đầu và phát triển rối loạn cảm giác ngửi có tầm quan trọng tối cao để chẩn đoán nguyên nhân. Ít khithan phiền mất khứu giác một bên, Chỉ khi thử riêng ngửi mỗi bên mũi mới biết. Mất khứu giác hai bên, mặt khác khiến cho bệnh nhân đi khám bệnh. Than phiền thông thường là không thấy vị giác bởi vì vị giác phụ thuộc một phần lớn vào các chất bay hơi trong thức ăn, và cảm giác mùi vị là kết hợp ngửi và nếm. Khám thực thể bao gồm khám đầy đủ tai, đường hô hấp trên, đầu và cổ. Khám thần kinh chú trọng các dây thần kinh sọ não. Chụp cắt lớp đầu với cường độ tăng lên là cần thiết để làm rõ các tân sản ở hố sọ trước, gẫy xương rõ rệt ở hố sọ trước, viêm xoang cạnh mũi, tân sản xoang mũi và các xoang cạnh mũi.

Đánh giá cảm giác của chức năng khứu giác là cần thiết để chứng minh lời than phiền của bệnh nhân, đánh giá hiệu quả của chữa bệnh và quyết định mức độ rối loạn thường xuyên.

Bước thứ nhất đánh giá cảm giác là xác định mức cảm giác định tính còn lại. Muốn thế làm một thử nghiệm xác định ngửi gồm 40 loại, chọn bắt buộc, mùi bọc lại, hệ biến hoá cào và hít. Chẳng hạn một loại là: "Mùi này ngửi giống như" a- sôcôla., b - chuối, c - hành hoặc d - rượu hoa quả; Hướng dẫn bệnh nhân trả lời theo từng thứ. Thử nghiệm này có độ tin cậy cao (độ tin cậy I= 0,95), nhạy cảm với tuổi và giới (hình 19.1). Nó xác định chính xác về mặt định lượng mức độ tương đối giảm khứu giác. Người mất hoàn toàn chức năng khứu giác có điểm từ 7 đến 19 vượt quá 40. Điểm trung bình của mất khứu giác cao hơn một ít so với điểm cơ bản bởi vì cho vào một số mùi đã có tác động kích thích giây thần kinh sinh ba.

Bước thứ hai là phát hiện ngưỡng đối với mùi rượu phénylethyl, dùng kích thích có chia độ. Tuy rằng việc phát hiện ngưỡng thường thường phù hợp với kết quả làm thử nghiệm ngửi, một vài trường hợp bệnh nhân làm thử nghiệm xác định ngửi không được, nhưng lại làm thử nghiệm ngưỡng tốt. Tuy nhiên ít khi có điều ngược lại. Vì thử nghiệm ngưỡng có thể bị ảnh hưởng bởi các đầu mối thần kinh sinh ba và ngoại khứu giác, kết quả thử nghiệm xác định ngửi được tin cậy nhiều hơn trong việc đánh giá cảm giác.

Hiện đã có kỹ thuật để làm sinh thiết biểu mô thần kinh khứu giác, song vì biểu mô này thoái hóa rộng và biểu mô hô hấp chen vào vùng khứu giác của người lớn, lại không có rối loạn khứu giác rõ rệt, nên phải cẩn thận khi giải thích tư liệu sinh thiết.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT Hiện nay chưa có các phương pháp tâm-vật lý để phân biệt mất cảm giác với mất thần kinh khứu giác. May thay, lịch sử bệnh cung cấp những đầu mối quan trọng về nguyên nhân.

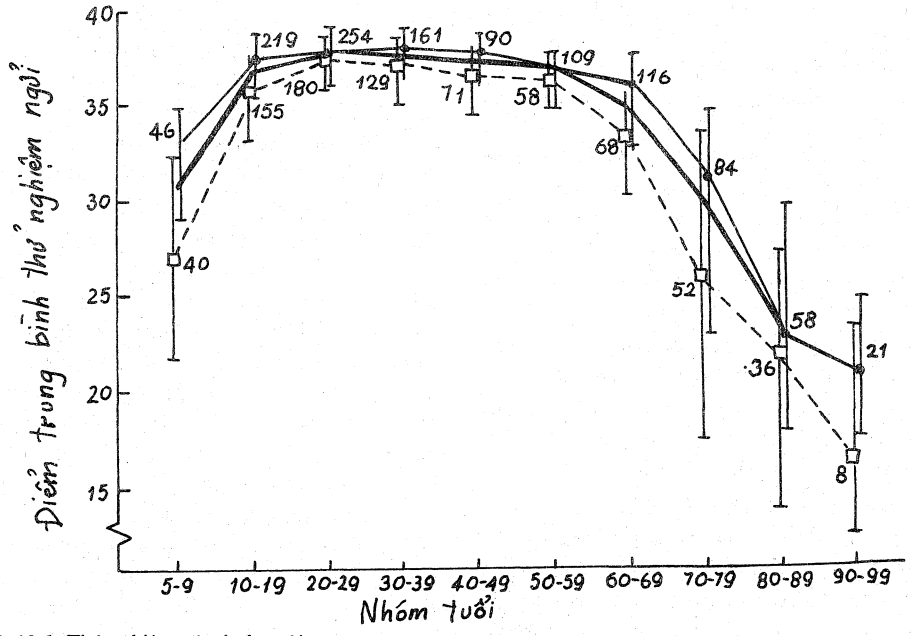
Các nguyên nhân dẫn đến rối loạn khứu giác là chấn thương đầu và nhiễm virus. Chấn thương đầu là nguyên nhân thường gặp hơn cả gây mất khứu giác ở trẻ em và người lớn; nhiễm virus là nguyên nhân quan trọng hơn ở người cao tuổi.

Chấn thương sọ não kèm theo rối loạn ngửi hai bên ở 5 - 10% các ca. Tổn thương trán và gãy xương làm rạn tấm rây và các axon khứu giác đi qua đó. Đôi khi có kèm thêm chảy dịch não tủy ở mũi do rách màng cứng ở các xoang cạnh mũi. Nếu mất khứu giác một bên, thì thường là bên chảy dịch não tủy và điều này giúp ta khu trú chỗ nào bị gì. Mất khứu giác cũng có thể sau cú đánh vào chẩm. Một khi mất khứu giác do chấn thương xảy ra, nó thường vĩnh viễn; khoảng 10% bệnh nhân khá lên hoặc khỏi. Cảm giác ngửi bị đảo lộn có thể là một giai đoạn của quá trình khỏi bệnh.

Giảm khứu giác hoặc mất khứu giác có thể tiếp theo nhiễm virus và gọi là *mất khứu giác sau virus*. Trong trường hợp này biểu mô cảm giác của vùng khứu giác bị virus phá hủy và thay bằng biểu mô hô hấp và tế bào hình chén và mô sẹo. Mất khứu giác bẩm sinh, một loại kết hợp với khuyết tật dưới đồi thị (hội chứng Kallmann hoặc mất khứu giác bẩm sinh cùng với thiểu năng sinh dục) hiếm gặp nhưng là nguyên nhân quan trọng của mất hoặc giảm khứu giác.. Mất khứu giác có thể xảy ra trong bệnh bạch tạng. Tế bào nhận cảm có nhưng kém khả năng kiến tạo, không có thể mi, hoặc không phóng chiếu lên trên các tế bào nâng đỡ ở xung quanh.

U màng não ở vùng trán dưới là nguyên nhân tân tân sản quan trọng nhất của mất khứu giác; hiếm khi xuất hiện khứu giác xảy ra với u mô đệm thần kinh của thùy trán. Thỉnh thoảng u tuyến yên, u sọ - hầu, u màng não trên yên, phình động mạch ở phần trước vòng Willis lan ra phía trước và phá hoại gây ra giật với hư ngửi chỉ rõ móc hồi hải mã bị liên lụy.

Khứu giác lệch lạc và loạn khứu giác, tri giác ngửi bị bóp méo theo chủ quan có thể xảy ra khi có bệnh ở trong mũi làm rối loạn ngửi một phần hoặc có thể là giai đoạn khỏi mất khứu giác do nguyên nhân thần kinh. Hầu hết khứu giác lệch lạc là ngửi thấy các mùi, khó chịu hoặc hôi thối, và có thể kèm theo vị giác méo mó. Loạn khứu giác cũng có thể là một triệu chứng ở bệnh nhân già có trầm cảm. Mọi thức



Hình 19-1. *Thử nghiệm xác định ngửi.*
Điểm cho một nhóm nam và nữ từ 5- 99 tuổi cho thấy ●——●*Nữ (n = 1158)*; □---□ *Nam (n=797)*; —— *Toàn bộ(n = 1955).*

ăn đều có mùi hết sức khó chịu (mùi thối). Thường có vị giác khó chịu.

Hư giác ngửi thấy mùi mà không ai ngửi thấy. Thường xảy ra khi cai rượu, trong đó thỉnh thoảng hư giác ngửi kết hợp với các loại hư giác khác, và khi giật ngắn và rõ ràng liên quan với ý thức rối loạn và những yếu tố động kinh khác. Trong những trường hợp khác, hư giác ngửi thường có nghĩa một bệnh tâm trí. Có thể kể rất nhiều mùi, phần lớn là mùi thối. Một số bệnh nhân cảm thấy mùi như bốc lên từ người mình (nội tại), có người ngửi thấy ở bên ngoài (ngoại lai). Phần lớn kết hợp với tâm thần phân liệt hoặc bệnh trầm cảm.

ĐIỀU TRỊ

Chữa cho các bệnh nhân mất dẫn truyền khứu giác do viêm mũi dị ứng, viêm mũi, viêm xoang do vi khuẩn, polyp, tân sản và cấu trúc bất thường ở các xoang mũi có thể tiến hành hợp lý và có cơ cải thiện cao. Xử lý dị ứng, chữa bằng thuốc kháng sinh, cortison tại chỗ hoặc có hệ thống , mổ cắt polyp mũi, lệch phên mũi, viêm xoang mạn tính tăng sản thường thường có hiệu quả phục hồi cảm giác ngửi.

Không có cách chữa nào có hiệu quả đối với mất thần kinh khứu giác. Rất may là thường khỏi tự nhiên. chữa bằng kẽm và vitamin được khuyên dùng trong một số ca. Thiếu kẽm nặng có thể chắc chắn làm mất hoặc méo mó cảm giác ngửi, song đó không phải là một vấn đề lâm sàng, trừ phi ở những vùng địa lý hết sức giới hạn. Chữa bằng vitamin chủ yếu là vitamin A. Thoái hóa biểu mô kết hợp với thiếu vitamin A có thể gây mất khứu giác song thiếu vitamin A không phải là những vấn đề lâm sàng thông thường ở Mỹ. Không may là hiện nay chưa có cách chữa nào hữu hiệu đối với các rối loạn thần kinh cảm giác của cảm giác ngửi.

VỊ GIÁC Nhiều bệnh nhân mất cảm giác ngửi cũng than phiền mất vị giác. Khi thử nghiệm tâm - vật lý, hầu hết các bệnh nhân vẫn có ngưỡng vị giác bình thường. Rối loạn vị giác ít gặp hơn rất nhiều so với rối loạn cảm giác ngửi.

Tế bào nhận cảm vị giác nằm ở các chồi vị giác, những nhóm tế bào hình cầu sắp xếp giống như những đoạn quả cam, quýt ở trên mặt, chồi vị giác có lỗ, trong đó có các vi nhung mao của tế bào nhận cảm phóng chiếu vào. Chồi vị giác có bề ngoài giống nhau dù khu trú ở đâu. Khác với hệ khứu giác, tế bào nhận cảm không phải là nơron đầu tiên. Thay vào đó, các sợi thần kinh vị giác hợp lưu tiếp xúc với các tế bào nhận cảm vị giác riêng.

Vị giác thực hiện qua trung gian các DTK mặt, thiệt hầu và phế vị. Hệ vị giác có ít nhất 5 quần thể nhận cảm. Chồi vị giác nằm ở gai hình lá dọc theo rìa bên của lưỡi, ở trong gai hình nấm trên khắp lưng lưỡi, ở gai xếp thành lũy nơi chỗ nối lưng và đáy lưỡi nơi vòm và hạ thiệt. Nhánh thừng màng nhĩ của DTK mặt phục vụ vị giác ở bờ bên của lưỡi, trong khi nhánh thạch nông lớn của DTK mặt mang các hợp lưu vị giác từ lưng lưỡi và vòm. Nhánh lưỡi của DTK thiệt - hầu phục vụ vị giác từ gai xếp thành lũy, và nhánh trong của DTK thanh quản trên của DTK phế vị chứa các hợp lưu vị giác từ hạ thiệt.

Những liên hệ trung ương của DTK tận cùng ở thân não, trong các nhân của bó đơn độc. Các thớ của thừng màng nhĩ và các giây thần kinh nuôi nông lớn đi vào phần não của nhân. Các thớ thiệt hầu vị giác đi vào giữa, và các thớ thần kinh thanh quản trên đi vào phần đuôi của nhân. Đường dẫn truyền trung ương từ nhân của bó đơn độc phóng chiếu vào nhân cạnh tay cùng bên của cầu não. Hai đường dẫn truyền đồng qui phóng chiếu từ nhân cạnh tay. Một đường đi lên tới nơi tiếp nối vị giác ở đồi thị lưng, các synap và tiếp tục đi lên vỏ não của thuỳ đảo. Cũng có dấu hiệu đường dẫn truyền trực tiếp từ nhân cạnh tay tới vỏ não. (Khứu giác và vị giác là độc nhất trong các hệ cảm giác, chỉ có một số sợi bỏ qua đồi thị). Đường dẫn truyền kia từ nhân cạnh tay đi lên não trước bụng kể cả dưới đồi thị bên, chất không tên, nhân trung ương của hạnh nhân và thể vân tận cùng.

Các chất nếm đạt tới các tế bào nhận cảm thông qua lỗ vị giác. Người ta thừa nhận có bốn lớp vị giác: ngọt, mặn, chua và đắng. Những sợi vị giác hợp lưu riêng biệt gần như luôn luôn đáp ứng một số hóa chất khác nhau. Các mẫu đáp ứng của các axon vị giác hợp lưu có thể gộp lại thành những lớp dựa trên các kích thích hóa học gây ra đáp ứng rộng nhất chẳng hạn, với các nơron đáp ứng tốt nhất với sucroza kích thích tốt thứ hai luôn luôn là Nacl. Việc các sợi vị giác hợp lưu riêng biệt đáp ứng một số lớn những hóa chất khác nhau đưa tới lý thuyết *mẫu sợi chéo* của ghi mã vị giác trong khi việc phân tích kích thích tốt nhất dẫn tới khái niệm các hợp lưu có tên. Các sợi có tên là quan trọng để xác định tính chất toàn bộ, song các mẫu sợi chéo trong loại kích thích tốt nhất, và có thể trong các loại, cần

thiết để phân biệt thuộc tính của các hóa chất. Chẳng hạn, vị ngọt có thể do các nơron sucroza tốt nhất mang, song sự phân biệt sucroza và frutoza cần phải so sánh hoạt động tương đối của các nơron sucroza tốt nhất, muối tốt nhất và quinin tốt nhất. Cũng như với khứu giác và các hệ cảm giác khác, cường độ được số lượng hoạt động thần kinh ghi lại.

RỐI LOẠN VỊ GIÁC. Rối loạn vị giác gây ra bởi những bệnh ngăn cản các chất nếm không đến được các tế bào nhận cảm ở chồi vị giác (mất dẫn truyền), tổn thương tế bào nhận cảm (mất cảm giác) hoặc hư hại các dây thần kinh vị giác hợp lưu và đường dẫn truyền vị giác trung tâm (mất thần kinh).

Mất dẫn truyền vị giác là do chứng khô miệng có nhiều nguyên nhân, kể cả hội chứng Sjögren, ngộ độc tâm trí nặng, và vi khuẩn tụ lại ở lỗ vị giác. Môi trường nước bọt của các nhận cảm là quan trọng đối với những nguyên nhân khác nhau làm mất vị giác.

Mất vị giác cảm giác gây ra bởi các bệnh viêm và thoái hóa ở xoang miệng, một số lớn thuốc, nhất là những thứ ngăn cản thay đổi tế bào như các thuốc kháng thyroxin, các thuốc kháng tân sản, phóng xạ vào xoang miệng và hầu, nhiễm virus, rối loạn nội tiết, tân sản, tuổi già.

Mất thần kinh vị giác xảy ra cùng với tân sản, chấn thương và các phẫu thuật làm tổn thương các dây vị giác hợp lưu. Chồi vị giác thoái hóa khi các dây hợp lưu vị giác bị cắt đứt song vẫn còn khi các dây cảm giác thân thể hợp lưu được tách ra.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG về mặt tâm - vật lý, rối loạn vị giác có thể chia theo những thanh phiền của bệnh nhân hoặc những đo đạc cảm giác khách quan, thành:

Mất vị giác - không có khả năng nhận biết vị ngọt, mặn, đắng, hoặc chua.

Mất vị giác một phần- nhận biết một số vị , chứ không biết hết tất cả tính chất của cảm giác.

Mất vị giác cụ thể - không có khả năng nhận biết vị của một số chất.

Giảm vị giác toàn bộ - giảm nhạy cảm với mọi thứ mùi vị.

Giảm vị giác một phần - giảm nhạy cảm với một vài mùi vị.

Loạn vị giác - tri giác méo mó về một mùi vị, nghĩa là tri giác sai tính chất khi có mùi vị hoặc thấy mùi vị khi chẳng nếm một cái gì cả. Lẫn lộn giữa chua và đắng là thông thường và đôi khi có thể hiểu sai ngữ nghĩa. Thông thường, nó có cơ sở sinh lý hoặc sinh lý bệnh.

Có thể phân biệt giữa mất nhận biết mùi ở bệnh nhân mất khứu giác than phiền mất vị giác cũng như ngửi bằng cách hỏi xem họ có nếm thấy vị ngọt trong nước xôđa hay không, vị mặn trong vỏ khoai tây hay không...

Bệnh nhân than phiền mất vị giác nên đánh giá về mặt tâm-vật lý chức năng vị giác cộng với đánh giá chức năng khứu giác. Bước thứ nhất là thử vị giác trên ngưỡng toàn bộ miệng về tính chất, cường độ, sự dễ chịu với sucroza, acid citric, hydrochlorua quinin và Nacl. Về định lượng vị giác, tìm ngưỡng bằng cách áp những dung dịch có chia độ lên góc lưỡi hoặc uống một hớp. Cuối cùng đánh giá toàn bộ trên ngưỡng để làm sáng tỏ thêm lời than phiền của bệnh nhân.

Thử vị giác bằng điện không có tính đặc hiệu, độ ứng nghiệm và độ tin cậy đầy đủ để đánh giá vị giác trên lâm sàng hiện nay.

Sinh thiết gai hình lá hoặc hình nấm để nghiên cứu mô học của chồi vị giác còn là thực nghiệm song có hứa hẹn để làm sáng tỏ việc phân loại các rối loạn vị giác.

CHẨN DOÁN PHÂN BIỆT

Cũng như với khứu giác, các phương pháp tâm-vật lý để phân biệt mất dẫn truyền, cảm giác và thần kinh vị giác chưa có sẵn để dùng. Một khi có dấu hiệu khách quan rối loạn vị giác, điều quan trọng là xác định, cũng như làm trong các suy giảm thần kinh khác, một chẩn đoán giải phẫu trước khi chẩn đoán nguyên nhân. Lịch sử của bệnh sẽ cung cấp những đầu mối quan trọng về nguyên nhân. Chẳng hạn, không có vị giác ở 2/3 trước lưỡi kết hợp với liệt mặt chỉ rõ tổn thương ở gần điểm nối tiếp của thùng màng nhĩ với DTK mặt (gần tai trong)

ĐIỀU TRỊ

Chữa mất vị giác vẫn còn hạn chế. Một số bệnh nhân có rối loạn môi trường nước bọt có lợi khi dùng nước bọt nhân tạo. Chữa các nhiễm khuẩn hoặc nấm ở xoang miệng là thích hợp và có ích. Thôi dùng các thuốc ảnh hưởng đến thay đổi tế bào thường là có ích nếu điều kiện toàn thân của bệnh nhân cho phép. Chữa bằng kẽm và vitamin đối với

mất vị giác được một vài người khuyên dùng, nhưng không có hiệu quả chắc chắn. Hiện chưa có cách chữa các rối loạn vị giác do cảm giác thần kinh.

NGHE. Nghe diễn ra bằng dẫn truyền của không khí và dẫn truyền của xương. Trong dẫn truyền không khí, sóng âm thanh đến tại bằng lan truyền trong không khí, vào ống tai ngoài, làm rung màng nhĩ, đến lượt nó lại làm rung xương búa, xương đe và xương bàn đạp, chuyển động của bục các xương bàn đạp làm thay đổi áp suất tai trong đồng chất dịch, gây ra sóng chuyển động đi vào màng đáy của ốc tai. Sóng chuyển động chuyển từ đáy lên đỉnh ốc tai. Các lông của tế bào lông của cơ quan Corti nằm ở màng đáy ấn vào màng nóc và bị biến dạng vì sóng chuyển động. Một điểm di chuyển tối đa của màng đáy do tần số của âm thanh kích thích quyết định xảy ra với mỗi sóng chuyển động. Tần số âm cao gây ra di chuyển tối đa màng đáy, gần nơi đáy của ốc tai. Vì tần số của âm giảm, nên điểm di chuyển tối đa đi lên đỉnh ốc tai. Nghe do dẫn truyền xương diễn ra khi nguồn âm thanh tiếp xúc với đầu đưa đến rung các xương của hộp sọ, kể cả xương thái dương gây ra sóng chuyển động ở màng đáy.

Biến dạng các lông của tế bào lông gây ra nhiều hiện tượng sinh điện. Micrô của ốc tai một đáp ứng thông thường luân phiên nói lên một cách đáng tin tần số và cường độ của âm, xảy ra khoảng 0,5ms trước tiềm năng tác động của DTK số 8. (DTK thính giác). Sự ẩn tàng này được coi là dấu hiệu giải phóng ra một chất dẫn truyền thần kinh chưa xác định được ở tế bào lông và giữa hai mặt răng của DTK ốc tai. Mỗi nơ ron của DTK ốc tai có thể hoạt hóa theo tần số và cường độ cụ thể cho tế bào đó. Hiện tượng này về đặc điểnm hoặc tần số tốt nhất xảy ra ở mỗi điểm của đường dẫn truyền thính giác trung ương; phức hợp hình trám trên, dải cảm giác bên, dưới, thân gối giữa và vỏ não thính giác. Ở tần số thấp, các sợi thần kinh thính giác riêng biệt có thể đáp ứng ít nhiều đồng bộ với âm kích thích. Ở cường độ cao, xảy ra khóa pha cho nên các nơron quay lại đáp ứng với những pha đặc biệt của chu kỳ sóng âm thanh. Cường độ được ghi mã theo mức ụ hoạt động thần kinh ở những nơron riêng biệt, số nơron hoạt động và những nơ ron cụ thể được hoạt hóa.

Rối loạn cảm giác nghe Mất cảm giác nghe có thể là kết quả của những tổn thương của ống tai ngoài, tai giữa, tai trong hoặc đường dẫn truyền thính giác trung ương. Tổn thương ở ống tai ngoài hoặc tai giữa gây mất dẫn truyền thính giác, còn tổn thương tai trong hoặc DTK số 8 làm mất cảm giác thần kinh nghe.

Mất dẫn truyền nghe là do dáy tai làm tắc ống tai ngoài hoặc do bụi bặm và dị vật, sưng màng bọc ống tai, hẹp hoặc tân sản ở ống tai. Thủng màng nhĩ như trong viêm tai giữa mạn tính, đứt chuỗi xương nhỏ, như xảy ra khi hoại tử xương đe kéo dài trong chấn thương hoặc nhiễm khuẩn, cố định các xương con vì xơ cứng tai, chất dịch, sẹo hoặc tân sản ở tai giữa cũng làm mất dẫn truyền nghe. *Mất nghe cảm giác* chủ yếu do hư hại các tế bào lông của cơ quan Corti do tiếng động mạnh quá, nhiễm virus, thuốc độc hại cho tai, gãy xương thái dương, viêm màng não, xơ cứng ốc tai, hội chứng Meniere, và tuổi già. Mất thần kinh nghe chủ yếu do khối u góc tiểu não như u thần kinh thính giác, song cũng có thể do bệnh tân sản, mạch máu, myelin hoặc thoái hóa, ảnh hưởng đến đường thính giác trung ương.

ĐÁNH GIÁ NGHE TRÊN LÂM SÀNG

Khám thực thể đánh giá ống tai ngoài và màng nhĩ. Nhìn xét cẩm thận mũi - tị hầu và đường hô hấp trên là điều cần thiết phải làm. Đánh giá cẩn thận các DTK khác. Mất dẫn truyền và cảm giác thần kinh nghe cần phân biệt bằng so sánh ngưỡng nghe bằng dẫn truyền không khí với ngưỡng do xương dẫn truyền. Thử nghe bằng dẫn truyền không khí làm bằng cách đưa kích thích vào không khí. Dẫn truyền không khí bị ảnh hưởng của độ mở của ống tai ngoài, hiệu lực của tai giữa, và sự toàn vẹn của tai trong, DTK số 8 và đường dẫn truyền thính giác trung ương. Thử nghe bằng dẫn truyền xương làm bằng cách để một cái máy lắc lư hoặc thân của một âm thoa tiếp xúc với đầu. Nghe bằng dẫn truyền xương bỏ qua ống tai ngoài và tai giữa và thử sự toàn vẹn của tai trong, DTK số 8 và đường dẫn truyền thính giác trung ương. Nếu ngưỡng dẫn truyền không khí tăng và ngưỡng dẫn truyền xương bình thường, thì tổn thương làm mất nghe là ở ống tai ngoài hoặc tai giữa. Nếu cả hai ngưỡng dẫn truyền không khí và xương đều tăng, thì tổn thương là ở tai trong, DTK số 8 hoặc đường dẫn truyền thính giác trung ương. Tất nhiên mất dẫn truyền và thần kinh cảm giác có thể cùng tồn tại, khi đó cả ngưỡng dẫn truyền không khí và dẫn truyền xương đều tăng, song ngưỡng dẫn truyền không khí tăng

nhiều hơn.

Âm thoa Weber và Rinne được dùng để phân biệt mất thính giác dẫn truyền với mất thần kinh cảm giác. Làm thử nghiệm Weber bằng cách để thân âm thoa lên giữa đầu rồi hỏi bệnh nhân có nghe tiếng cả ở bên hai tai hay không, và tai nào nghe rõ, tai nào nghe kém hơn. Khi chỉ mất dẫn truyền một bên, thì bên tai bị bệnh nghe thấy, nếu mất một bên thần kinh của cảm giác nghe thì chỉ bên lành nghe thấy thôi. Thử nghiệm Rinne so sánh khả năng nghe dẫn truyền không khí với khả năng nghe dẫn truyền xương. Răng của âm thoa để ở gần lỗ ngoài của ống tai ngoài, còn thân thì để ở xương chũm. Bảo bệnh nhân chỉ rõ tiếng động cao hơn ở dẫn truyền không khí hay ở dẫn truyền xương. Bình thường, nghe dẫn truyyền không khí to hơn dẫn truyền xương. Khi mất dẫn truyền nghe, kích thích dẫn truyền xương nhận biết to hơn kích thích dẫn truyền không khí. Khi mất thần kinh cảm giác nghe, cả dẫn truyền không khí và xương đều giảm, song dẫn truyền kích thích không khí nghe to hơn, như là khi nghe bình thường. Kết hợp các thông tin của thử nghiệm Weber và thử nghiệm Rinne cho phép thử kết luận mất nghe do dẫn truyền hay là do mất thần kinh cảm giác.

Đo thính lực.Lượng hóa mất thính giác bằng một máy đo thính lực. Máy điện tử cho phép ghi lại những tần số cụ thể ở cường độ cụ thể của mỗi tai theo dẫn truyền không khí hoặc dẫn truyền xương. Làm thử nghiệm trong một buồng giảm âm và bịt tai không thử,thường thường với một phổ rộng tiếng động làm sao cho các câu trả lời dựa trên tri giác của tai đang thử. Các tần số từ 250 - 8000 Hz thường dùng để làm test trên lâm sàng.

Các câu trả lời được đo bằng dexiben. Một dexiben (dB) bằng 10 lần logarithm của tỷ lệ thính lực cần để đạt ngưỡng ở một người nghe bình thường. Một thính đồ là đồ thị về cường độ bằng dexiben ứng với tần số.

Mẫu đo thính lực của mất nghe thường có giá trị chẩn đoán; mất nghe do dẫn truyền thường thường có ngưỡng bằng nhau cao cho mỗi tần số. Mất dẫn truyền nghe với khối to, thường thấy trong xuất tiết chất dịch ở tai giữa có ngưỡng cao hơn trong các tần số cao hơn. Mất dẫn truyền nghe với nhiều yếu tố cứng, như trong cố định bục trong xơ cứng tai sớm, có ngưỡng cao với tần số thấp. Nói chung mất nghe do thần kinh cảm giác có chiều hướng tăng ngưỡng cao hơn với mỗi tần số cao hơn. Một ngoại lệ lý thú trong sự khái quát này là mất nghe tiếng động gây nên, trong đó mất ở 4000 Hz cao hơn ở các tần số cao hơn, và trong hội chứng Méniere, đặc biệt khi bệnh ở các giai đoạn đầu, ngưỡng cao hơn ở tần số thấp so với tần số cao.

Đo thính lực lời nói mang lại những thông tin bổ sung quan trọng. *Những âm tiết* là cường độ ở đó nhận biết tiếng nói như 1 tượng trưng có ý nghĩa, thu được bằng cách nói qua máy đo thính lực một từ gồm hai âm tiết với trọng âm như nhau cho mỗi âm tiết. Cường độ mà bệnh nhân có thể nhắc lại đúng 50% từ là ngưỡng âm tiết và thường vào khoảng ngưỡng trung bình của tần số nói (500, 1000 và 2000 Hz). Một khi ngưỡng âm tiết đã được xác định, khả năng khu biệt thử bằng cách đưa các từ đơn âm (một âm tiết) ở 25 - 40 dB trên ngưỡng âm tiết. Một người nghe bình thường có thể nhắc lại đúng 90 - 100% các từ. Cũng vậy, những người mất dẫn truyền nghe cũng khu biệt rõ khi làm thử nghiệm. Mặt khác, những bệnh nhân mất nghe do thần kinh cảm giác không khu biệt được như là mất phân tích ngoại biên các âm ở tai trong hoặc DTK số 8. Khi có tổn thương ở tai trong, việc khu biệt bị ảnh hưởng nhẹ, thường trong khoảng 50 đến 80% còn khi có tổn thương thần kinh, việc khu biệt bị ảnh hưởng nặng, thường từ 0 đến 50%.

Có thể làm thử nghiệm phân biệt với tần cường độ cao hơn 25 - 40 dB trên ngưỡng âm tiết để quyết định chức năng thực hiện cường độ. Mất khả năng khu biệt ở các cường độ cao gợi lên tổn thương DTK số 8 hoặc đường dẫn truyền thính giác trung ương.

Đo màng nhĩ là đo trở kháng của tai giữa với âm thanh. Đưa micrô và một nguồn âm vào ống tai với một dấu không khí. Mức âm thanh được hấp thu thông qua tai giữa hoặc được phản chiếu từ tai giữa được đo bằng micrô. Khi mất dẫn truyền nghe, nhiều âm hơn được phản chiếu so với tai giữa bình thường. Áp lực của ống tai có thể tăng lên hoặc giảm xuống do áp suất không khí (khí quyển). Bình thường, tai giữa chịu ảnh hưởng nhiều nhất của áp suất khí quyển. Với áp suất âm ở tai giữa như khi tắc vòi Eustachi,điểm chiều theo tối đa xảy ra với áp suất âm trong ống tai. Khi dãy xương nhỏ bị đứt đoạn, không thu được điểm chiều theo tối đa nào cả. Đo màng nhĩ đặc biệt có ích để xác định và chẩn đoán tràn dịch tai giữa ở trẻ em.

Khi đo màng nhĩ, âm 80 dB trên ngưỡng nghe làm co các cơ bục. Việc thay đổi chiều theo ở tai giữa cùng với co các cơ bục có thể phát hiện được. Có hay không các phản xạ thính giác là quan trọng để khu trú giải phẫu học của liệt DTK mặt. Có hay không có suy giảm các *phản xạ thính giác* cũng sẽ giúp phân biệt mất nghe do cảm giác với mất nghe do thần kinh. Khi mất nghe do thần kinh, phản xạ thích nghi hoặc giảm cùng với thời gian.

Để đánh giá tình trạng của một bệnh nhân mất nghe. Việc đánh giá thính học tối thiểu bao gồm đo ngưỡng dẫn truyền âm qua không khí và đo xương, ngưỡng âm tiết, điểm khu biệt. Chức năng cường độ thực hiện, đo màng nhĩ, các phần phản xạ thính giác, và các suy giảm phản xạ thính giác. Những thông tin này cung cấp việc đánh giá sàng lọc toàn diện toàn bộ hệ thống thính giác và cho phép quyết định có cần phân biệt tiếp mất nghe do cảm giác hay do thần kinh.

Thêm vào các thủ nghiệm này, còn thử để bổ sung, chỉ số tăng nhạy cảm ngắn, giảm âm thanh. Đo thính lực Bekesy và đáp ứng nghe khêu gợi của thân não giúp phân biệt mất nghe do cảm giác với mất nghe do thần kinh. Trong số này, đáp ứng nghe khêu gợi của thân não là nghiệm mạnh nhất để phân biệt vị trí của mất nghe do thần kinh cảm giác (xem chương 341) Khi đáp ứng lại âm, có thể ghi được 5 sóng khác nhau bằng máy tính, lấy trung bình từ các điện cực đặt trên da đầu. Sóng ít hoặc không có, sóng ẩn tàng khác thường, ẩn tàng khác thường giữa các sóng là dấu hiệu tổn thương DTK số 8 và thân não. Thêm nữa, đáp ứng nghe khêu gợi của thân não còn giá trị trong những tình huống mà bệnh nhân không thể hoặc chủ động không muốn cho biết ngưỡng đáng tin cậy. Nó còn có ích để kiểm tra sự toàn vẹn của dây thần kinh thính giác và thân não trong thao tác và khi quyết định não đã chết.

ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG THAN PHIỀN MẤT NGHE

Khi đánh giá những bệnh nhân than phiền mất nghe những triệu chứng phối hợp như ù tai, chóng mặt , đau tai, chảy nước tai, nặng tai phải suy nghĩ cùng với lặp lại lịch sử tiến triển của suy giảm nghe . Bắt đầu đột ngột mất nghe ở một bên tai, có ù tai hay không có thể là nhiễm virus ở tai trong. Giảm nghe từ từ là thông thường trong xơ cứng tai, khối u Schwann của DTK thính giác hoặc hội chứng Menière... Trường hợp này, thường ù tai và chóng mặt từng hồi. Có thể mất nghe khi có tổn thương làm mất myelin ở thân não. Mất nghe là dấu xác nhận của nhiều bệnh di truyền, có một vài bệnh bắt đầu từ khi đẻ ra, có bệnh khác xảy ra ở tuổi thơ hoặc người lớn (xem hội chứng Konigsmark).

Ù tai là tri giác âm khi không có âm trong môi trường . Nó có thể có tính chất vo vo, ồ ồ, hoặc rung rung, có thể đập (đồng thời với tim đập). Ù tai thường kết hợp với mất nghe do dẫn truyền hoặc thần kinh cảm giác. Người ta chưa hiểu rõ sinh lý bệnh của ù tai. Nguyên nhân thường phải quyết định bằng cách tìm nguyên nhân của mất nghe phối hợp. Ù tai có thể là dấu hiệu đầu tiên của một bệnh nặng như u Schwann thính giác. Ù tai đập cần phải đánh giá hệ mạch máu của đầu để loại trừ u mạch như tĩnh mạch hầu, phình động mạch và các tổn thương làm hẹp tắc.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT. Hầu hết bệnh nhân mất nghe một bên hoặc không đối xứng do dẫn truyền hoặc thần kinh cảm giác đều cần chụp cắt lớp CT xương thái dương. Bệnh nhân mất nghe do thần kinh cảm giác, nên được đánh giá hệ tiền đình bằng ghi điện rung giật nhãn cầu và thử nhiệt (xem chương 14).

ĐIỀU TRỊ

Hầu hết bệnh nhân mất dẫn truyền nghe đều có thể chữa bằng tái tạo tai giữa dùng các thủ tục như tạo hình màng nhĩ sau viêm tai giữa mạn tính và chấn thương, cắt xương bàn đạp khi xơ cứng tai. Ống nối màng nhĩ cho phép phục hồi nhanh nghe bình thường ở trẻ em và người lớn có tràn dịch ở tai giữa. Thiết bị trợ thính có hiệu lực và bệnh nhân chịu được khi mất nghe do dẫn truyền. Bệnh nhân mất nghe nhẹ, vừa và nặng do thần kinh cảm giác thường thường được phục hồi bằng thiết bị trợ thính qui mô và cường độ khác nhau. Điếc sâu có thể có chữa bằng ghép ốc tai.

Chữa ù tai đặc biệt rắc rối. Tần số và cường độ ù tai có thể làm giảm nhẹ ù tai bằng âm nhạc cơ bản. Thiết bị nghe cũng có ích để làm mất ù tai, như máy làm mất ù tai, thiết bị cung cấp âm cho tai hay hơn là nghe tiếng ù tai. Dùng máy làm mất ù tai sau đó thường kèm theo nhiều giờ ức chế ù tai.

20. CHU KỲ NGỦ THỨC VÀ NHỮNG RỐI LOẠN GIẤC NGỦ

Những tính cách bề ngoài của giấc ngủ - tính thụ động, bất động tương đối và giảm nhạy cảm với những kích thích bề ngoài - che dấu một hoạt động có tổ chức của não, vừa phức tạp vừa đa dạng. Những đặc điểm hoạt động và những liên quan vào-ra của các hệ sinh lý thay đổi đột ngột từ lúc thức sang lúc ngủ, và nhiều hệ đang hoạt động bình thường ban ngày, có thể mất bù ban đêm. Bệnh lý giấc ngủ có thể đơn giản chỉ là một đêm ngủ không ngon, nhưng cũng có thể cải trang thành những triệu chứng đánh lạc hướng như nhức đầu, ngủ lịm hoặc công việc ban ngày không đạt yêu cầu. Tất cả những than phiền đó phải được thầy thuốc theo dõi và nghiên cứu, không nên bỏ qua hoặc dùng thuốc xóa bỏ.

Độ dài và chiều sâu của giấc ngủ khác nhau rất nhiều giữa những người khỏe mạnh. Tổng thời gian ngủ trung bình là 7,5 giờ, và biến thiên từ 4 đến 10 giờ ở từng người, thời gian và cấu trúc giấc ngủ cũng biến đổi theo tuổi, nhiều nhất ở trẻ thơ, giảm xuống bằng ở người lớn sau khi đã trưởng thành, và rút ngắn nữa ở tuổi già. Do đó "ngủ bao nhiêu là đủ" chỉ nên xét theo kinh nghiệm. Giấc ngủ phải vừa *hiệu suất* tức ít thức dậy ban đêm và ít buồn ngủ ban ngày, lại vừa *hiệu quả* nghĩa là hoạt động tốt ban ngày.

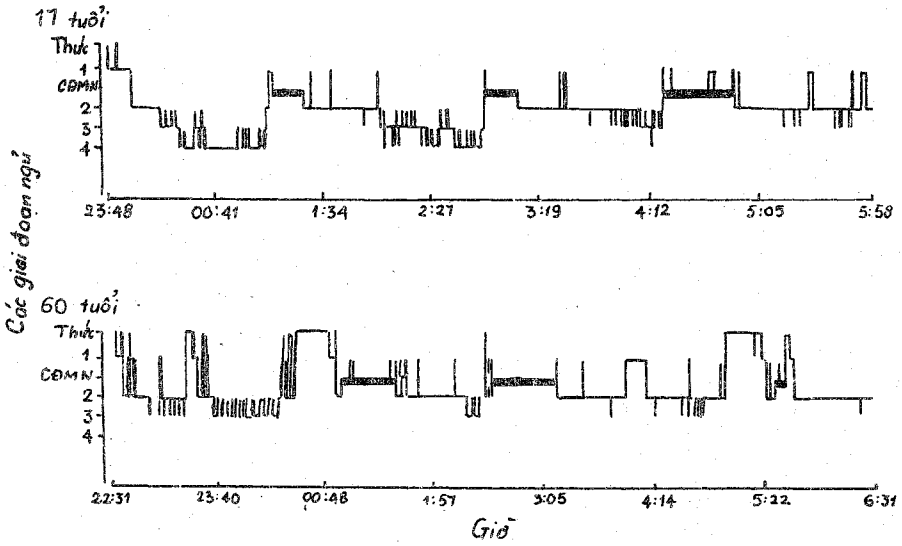
GIAI ĐOẠN VÀ CHU KỲ GIẤC NGỦ Da ký giấc ngủ, tức là ghi liên tục sóng não (điện não đồ - DND), hoạt động điện cơ (điện cơ đồ - DCD), và chuyển động mắt (điện mắt đồ - DMD), đồng thời với đo tần số thở, huyết áp, và tần số tim, đã cung cấp những thông tin quan trọng về các kiểu ngủ bình thường và những giải đáp về những rối loạn giấc ngủ. Trong những nghiên cứu này, điện cực DND được buộc vào sọ, DMD vào da ở đuôi ngoài hai mắt, và DCD vào da trên cơ cằm.

Đặc trưng DND lúc thức, nhắm mắt, là một nhịp alpha sâu, hình sin 8 - 12 Hz, kết hợp với hoạt động nhanh (beta) điện thế thấp, tần số 13 - 22 Hz. DCD thấy hoạt động trương lực biên độ lớn. Người ta phân định hai trạng thái ngủ, ngủ có chuyển động mắt không nhanh (CDMKN) và ngủ có chuyển động mắt nhanh (CDMN). Giấc ngủ có CDMKN được chia làm bốn giai đoạn. Giai đoạn I có hoạt động DND điện thế thấp, tần số hỗn hợp, kèm theo chuyển động mắt chậm ghi được trên DMD. DCD có những phóng điện liên tục biên độ lớn, thấp hơn lúc thức. Giai đoạn II có DND điện thế thấp vừa, xen kẽ với những sóng điện ngắn, toàn bộ, điện thế cao (phức bộ K), sóng đỉnh đầu, và những sóng điện biên độ thấp và trung bình từ 12 đến 15 Hz ("que" ngủ). Giai đoạn III có hoạt động nền biên độ cao sóng chậm theta (5 - 7 Hz) và delta (1 - 3 Hz), cùng với các phức hợp K và "que" ngủ. Hoạt động điện thế cao và sóng chậm đó gặp ở 20 - 50% của đồ thị. "Que" ngủ hiếm thấy những dòng điện thấp của cơ tồn tại trong mỗi giai đoạn của giấc ngủ có CDMKN. Chuyển động mắt ít gặp hoặc không gặp trong giai đoạn III và IV. Giấc ngủ delta là giai đoạn sâu nhất (ngưỡng đánh thức cao nhất) của ngủ CDMKN.

Sự chuyển tiếp sang giấc ngủ có CDMN gồm thay đổi DND sang hoạt động hạ thế, tần số cao (6 - 22 Hz), giống như lúc thức hoặc ngủ giai đoạn I. Người ta cũng hay gặp những sóng hình tam giác (sóng răng cưa), cao vừa, 3 - 5 Hz. DMD có những chuỗi chuyển động mắt liên hợp nhanh. Hoạt động DCD mất hẳn hay giảm nhiều do tổ chức lưới ở thân não ức chế xuống các nơron vận động. Những phản xạ gân sâu cũng mất. Khi thức dậy từ giấc ngủ có CDMN, người ta thường nhớ lại những cơn mộng linh hoạt và có tính ảo giác, những hiện tượng nhớ lại đó không phải chỉ giai đoạn này mới có.

Giấc ngủ có CDMN xen kẽ với CDMKN trong khoảng 90 - 100 phút, thời gian đầu của CDMN thường đến 90 - 100 phút sau khi bắt đầu ngủ. Diễn biến đầy đủ qua các giai đoạn I, II, III, và IV của CDMKN xảy đến ngay sau bắt đầu ngủ (hình 20 - 1). Sau đó, diễn biến ngược lại qua các giai đoạn IV, III, và II, và CDMN xuất hiện. Một đêm ngủ bình thường gồm ba đến năm chu kỳ xen kẽ như vậy, đặc điểm là càng về sau, những thời kỳ CDMN càng dài và càng nhiều. Giai đoạn III và IV xảy đến chủ yếu trong 1/3 đầu của giấc ngủ. Giai đoạn I thường chiếm 5 - 10% của toàn bộ giấc ngủ, giai đoạn II khoảng 50% giai đoạn III - 15%, giai đoạn IV - 10% và CDMN khoảng 20%.

Mặc dù giấc ngủ CDMKN và CDMN được xác định bằng điện ký, chúng được coi là *giai đoạn* do một tập hợp sự kiện sinh lý. Huyết áp, tần số tim và thở



Hình 20 - 1. Ghi bốn giai đoạn của ngủ CDMKN và ngủ CDMN trong suốt một đêm ngủ của một người trẻ (nửa trên) và già (nửa dưới). Ở người già, sóng delta giảm và hay thức giấc. Sơ đồ này của phòng theo rối rối loạn ngủ - thức, bệnh viện tổng hợp Massachusetts.

giảm qua các giai đoạn của ngủ CDMKN, và biến động lớn trong ngủ CDMN. Trong ngủ CDMN, dương vật cương lên, điều nhiệt mất, và đáp ứng thở với CO_2 giảm. Một số chức năng nội tiết hay nhất thời kết hợp với ngủ. Tiết hormon tăng trưởng lên nhiều trong 2 giờ đầu của ngủ, lúc đó nhiều khi, nhưng không nhất thiết, đi với giai đoạn III và IV. Tiết ACTH - cotisol tăng từng đợt trong nửa sau của đêm ngủ. Tiết prolactin ở nam và nữ cũng tăng trong đêm, nhất là ngay sau khi bắt đầu ngủ. Tiết LH tăng trong giấc ngủ gặp trong dậy thì của nam và nữ.

SINH HỌC THẦN KINH CỦA NGỦ. Mặc dù người ta đưa ra nhiều thuyết, chức năng của ngủ vẫn chưa rõ. Trả lời câu hỏi này có vẻ cũng khó và rắc rối như tìm "chức năng" của thức. Nổi lên khái niệm rằng ngủ CDMKN có vai trò bồi phụ hồi phục nào đó cho não, mặc dù bản chất, mục đích hoặc sự cần thiết của sự "nghỉ" như vậy không được rõ ràng. Ngủ CDMN, với hoạt động thần kinh mạnh mẽ không phụ thuộc vào đầu vào cảm giác và không ăn khớp với đầu ra vận động, hình như đóng một vai trò không rõ ràng về sự trẻ hóa, cần thiết cho hoạt động của vỏ não trong lúc thức.

Một trọng tâm của nghiên cứu về giấc ngủ ngày nay là tìm ra nơi nào có những cơ chế não đưa đến những chu kỳ CDMKN và CDMN. Có liên quan đặc biệt là mái cầu não và những chất dẫn truyền thần kinh noadrenalin, serotonin và acetylcholin ở trong nhân lục (locus ceruleus), nhân lưng đường giữa (dorsal raphe nucleus) và vùng mái tế bào khổng lồ. Trong quá trình phát triển, một cơ chế thần kinh khác được chín mùi để củng cố và thu gọn những chu kỳ đó vào ban đêm thôi. Một thành phần quan trọng của cơ chế "ngày đêm" này là nhân trên giao thoa thị của hạ đồi trước. Sự kết hợp của những cơ chế đó còn chưa được biết rõ, nhưng cũng là kích thích việc xác định những chất gây ngủ nội sinh. Nghiên cứu này còn đang sơ khai, nhưng người ta đã tách ra được những peptid có vẻ gây ngủ từ

dịch cơ thể những con vật mất ngủ và đang ngủ.

Một cách tiếp cận dễ hiểu để đánh giá chức năng của ngủ là ngăn trở giấc ngủ và tìm xem hại ra sao. Người lớn khỏe mạnh có thể chịu đựng 10 ngày không ngủ hoặc hơn nữa, mà không tổn hại sức khỏe. Tiến hành những nhiệm vụ đơn giản, có hướng dẫn, ngắn hạn, không bị ảnh hưởng. Không có chứng có nào rằng mất riêng ngủ CĐMN đưa đến tính khí thất thường hoặc loạn tâm thần. Mất ngủ kéo dài đưa đến mệt mỏi, dễ cáu, khó chú ý, và lý luận kém. Các nhiệm vụ hoàn thành kém, có lẽ do những giấc ngủ ngắn thoáng qua ngoài ý muốn. Để minh họa thất bại và khó khăn trong nghiên cứu này, có câu đùa: hậu quả chính của không cho ngủ là làm cho người ta buồn ngủ.

NHỮNG RỐI LOẠN VỀ NGỦ Những rối loạn này hay gặp. Ở Hoa Kỳ, 8 - 15% người lớn than phiền luôn và kéo dài về chất lượng và số lượng giấc ngủ. 3 - 11% người lớn dùng thuốc an thần - gây ngủ, và tỷ lệ này tăng cùng với tuổi. Rối loạn ngủ xảy ra ở bất kỳ tuổi nào. Vài loại đặc trưng cho nhóm tuổi, như đái dầm đêm, hoảng sợ đêm và mộng du hay gặp ở trẻ con và thiếu niên, và mất ngủ và tăng ngủ ở tuổi trung niên và già. Vài loại khác như hội chứng ngủ kịch phát mất trương lực, có thể bắt đầu ở tuổi thơ và kéo dài suốt đời.

Cách xếp loại rối loạn ngủ còn đang diễn biến. Gần đây, một ban của Liên hiệp các Trung tâm nghiên cứu rối loạn ngủ đề nghị một xếp loại dựa chính vào bệnh cảnh lâm sàng (xem bảng 20 - 1 và mô tả trong trích dẫn của Hauri và Weitzman).

Bảng 20 -1 Xếp loại những rối loạn về ngủ

I. Mất ngủ: Rối loạn về khởi động và duy trì giấc ngủ

A. Tâm sinh lý - theo hoàn cảnh hay kéo dài

B. Kết hợp với bệnh tâm thần, nhất là rối loạn cảm xúc

C. Liên quan với thuốc và rượu

1. Quen hoặc cai thuốc làm suy yếu hệ TKTƯ
2. Dùng kéo dài thuốc kích thích hệ TKTƯ
3. Dùng kéo dài hoặc cai thuốc khác
4. Nghiện rượu

D. Kết hợp rối loạn ngủ do thở

1. Hội chứng ngừng thở khi ngủ
2. Hội chứng giảm thông khí phế nang

E. Kết hợp với giật rung cơ khi ngủ và "chân bứt rứt"

F. Các loại khác - nguyên nhân khác do thuốc, độc chất, môi trường

II. Tăng ngủ: Rối loạn kiểu buồn ngủ quá mức.

A. Tâm sinh lý- theo hoàn cảnh hay kéo dài

B. Kết hợp với bệnh tâm thần, nhất là rối loạn cảm xúc

C. Kết hợp với thuốc và rượu

D. Kết hợp với loạn ngủ do thở (như trên)

E. Ngủ kịch phát - mất trương lực

F. Các loại khác - nguyên nhân khác do thuốc, độc chất, môi trường hoặc vô căn

III. Rối loạn giờ ngủ - thức

A. Thoảng qua - lệch giờ do đi máy bay, đổi ca làm việc

B. Kéo dài

1. Hội chứng pha ngủ lùi lại
2. Hội chứng pha ngủ tiến lên
3. Hội chứng ngủ - thức không theo 24 giờ

IV. Tình trạng cận giấc ngủ (Parasomnia): Rối loạn về ngủ, giai đoạn ngủ hoặc thức một phần

A. Di khi ngủ

B. Hoảng sợ lúc ngủ và cơn ác mộng

C. Đái dầm

D. Cơn động kinh đêm

E. Những rối loạn do ngủ khác

Mất ngủ Người ta dùng từ này để chỉ sự giảm sút về thời gian, độ sâu hoặc hiệu quả phục hồi của ngủ. Nó có thể là bệnh nguyên phát, hoặc biểu hiện thứ phát của bệnh tâm thần, lo lắng, dùng thuốc hoặc bệnh khác. Nó có thể kết hợp với bệnh khác về giấc ngủ như ngừng thở khi ngủ.

Muốn hiểu nguyên nhân mất ngủ, phải hỏi bệnh kỹ về dữ kiện rối loạn giấc ngủ do bệnh nhân ghi. Những nhận xét của người ngủ gần về ngáy, thức giấc có thể gợi chẩn đoán chính xác hơn. Hỏi bệnh có thể xác định xem giấc ngủ có bị rối loạn vì giờ giấc thay đổi, bị đánh thức nhiều lần, ngủ trưa, ồn ào hoặc nóng quá ban đêm, tự động dùng thuốc mua ở hàng, rượu, thuốc lá, cà phê... Cách thức rối

loạn ngủ cũng có thể cho hướng chẩn đoán, khó bắt đầu ngủ hoặc thức giấc 2 - 3 giờ sau có thể do thuốc, rượu, bệnh gây đau hay gây yếu, những bệnh nhân ngủ được ngay và ngủ tốt gần hết đêm, nhưng tỉnh giấc quá sớm phần nhiều là những người bị trầm cảm, lo lắng, hoặc già.

MẤT NGỦ TÂM SINH LÝ những mất ngủ do "tình huống" kéo dài dưới 3 tuần , thường do xúc cảm. Triệu chứng gồm khó bắt đầu ngủ, hay tỉnh giấc, hoặc sáng dậy sớm kéo dài, mỗi cái đó đều gây cảm giác mệt và dễ cáu. Những triệu chứng đó có thể kéo dài hoặc nặng thêm vì lo nghĩ về mất ngủ. Nằm thức lo lắng ban đêm và bực dọc vì ngủ không được, những bệnh nhân này hay ước lượng 1- 2 giờ mất ngủ thành 3 - 4 giờ. Họ có thể không có vẻ lo lắng hay trầm cảm.

Benzodiazepin là những thuốc ngủ tốt để điều trị ngắn ngày. Nhưng dùng dài ngày (quá 30 ngày) chưa chắc đã hiệu quả. Flurazepram, 15 - 60 mg trước khi đi ngủ là thuốc ngủ hay được kê đơn nhất ở Hoa Kỳ. Những thuốc an thần xưa hơn là cloral hydrat và barbituric, nhưng ngừng thuốc thì khó chịu. L- Tryptophan, 1 - 5 g, đã được vài tác giả đưa ra, nhưng hiệu quả chưa được chứng minh chắc chắn.

Dùng rộng rãi benzodiazepin làm an thần ban đêm, nay rắc rối thêm vì thấy vài thuộc tính không tốt. Một là, chúng gây nghiện nhẹ và tương tác với nhau và với rượu. Hai là, mất ngủ có thể lại trội lên do quen thuốc hoặc do ngừng thuốc (xem dưới). Ba là, những tính chất chuyển hóa hoạt động của flurazepam và vài benzodiazepin khác có tác dụng sinh học kéo dài 36 - 48 giờ (hoặc dài hơn nữa ở người già).

Khi mất ngủ tâm sinh lý thành mạn tính, chỉ dùng thuốc không ít khi đủ. Vòng luẩn quẩn là bệnh nhân tỉnh táo lúc lên giường, và càng sợ mất ngủ lại càng khó ngủ. Đó là một trong những khó khăn nhất của điều trị ngoại trú, và đòi hỏi phải kết hợp các phương pháp tâm lý và hành vi với thuốc ngủ.

MẤT NGỦ KẾT HỢP VỚI NHỮNG RỐI LOẠN TÂM THẦN CẢM XÚC

Những bất thường về ngủ trong các rối loạn tình cảm là mất mạn tính khả năng duy trì giấc ngủ trong thời gian dự kiến. Bệnh nhân than trằn trọc kéo dài ban đêm và cảm giác mệt mỏi, thờ ơ ban ngày. Ngoài ra, còn hay tỉnh giấc đêm, không ngủ say được, và dậy sớm buổi sáng.

Người ta chia những rối loạn cảm ra xúc thành cảm lớn và bệnh hai cực (hưng cảm - trầm cảm) (xem chương 360). Đặc điểm của rối loạn ngủ trong trầm cảm một cực là thức giấc luôn với thời gian CDMN rút ngắn (thời gian từ lúc bắt đầu ngủ đến thời kỳ đầu của ngủ CDMN) và giảm giai đoạn III và IV. Bệnh nhân có trầm cảm hai cực cũng có những nét đa đồ ngủ như thế, nhưng hay buồn ngủ ngày quá đáng (chợp mắt) và có thời kỳ ngủ dài ban đêm. Trong những thời kỳ giảm hưng cảm, có thể mất ngủ hoàn toàn hoặc một phần, kéo dài nhiều ngày.

Điều trị nhằm vào rối loạn tâm thần cơ bản, có thể gồm thuốc chống trầm cảm tricyclic ban đêm, hoặc ức chế monoamin oxydaza. Nhiều cách điều trị mới bệnh trầm cảm không dùng thuốc đang được nghiên cứu, như sắp xếp thời gian ngủ trong 24 giờ. Làm mất giấc ngủ CDMN hoặc đưa dần giờ đi ngủ sớm lên, có thể đảo ngược pha trầm cảm của bệnh hai cực.

MẤT NGỦ KẾT HỢP VỚI THUỐC VÀ RƯỢU

Có nhiều tư liệu về dùng rộng rãi và lạm dụng những thuốc làm suy yếu hệ thần kinh trung ương (thuốc ngủ và an thần, uống rượu lúc đi ngủ), từ đó có thể gây hội chứng mất ngủ. Dùng liên tục gây quen thuốc, và tác dụng gây ngủ không còn, bệnh nhân và thầy thuốc có xu hướng tăng liều. Những triệu chứng rối loạn ngủ đặc hiệu do bỏ thuốc một phần xảy đến, mặc dù vẫn dùng thuốc. Hiện tượng thức giấc sáng sớm không được đánh giá đúng, và người ta lại tăng liều thêm ở những bệnh nhân dùng thuốc ngủ đều đặn kéo dài hay có những tỉnh giấc dài quá 5 phút, nhất là nửa sau của đêm. Những giai đoạn III và IV và ngủ CDMN giảm, và ranh giới giữa các giai đoạn kém rõ.

Những nhận xét này chứng tỏ có rối loạn nặng về giấc ngủ.

Sau khi bỏ thuốc nhanh và đột ngột thuốc ngủ dùng lâu ngày liều cao, tỷ lệ phần trăm ngủ CDMN tăng nhiều. Những vận động chu kỳ liên quan đến ngủ (giật rung cơ đêm) cũng có thể thấy trong khi cai. Thêm nữa, những triệu chứng ban ngày xuất hiện, như bứt rứt, cáu kỉnh, đau cơ, và những ca nặng có triệu chứng cai nghiện như lú lẫn, ảo giác, co giật động kinh. Những biến chứng này hay gặp nhất khi cai thuốc nhóm bacbituric và glutethimidin, nhưng cũng có thể gặp với benzodiazepin. Ở những bệnh nhân dùng liều cao lâu ngày nhiều thuốc ngủ, cai

phải từ từ và có thày thuốc theo dõi. Như vậy, nhiều bệnh nhân thấy đỡ nhiều về kiểu ngủ cả khách quan lẫn chủ quan, mặc dù họ không ngủ được hoàn toàn bình thường.

Uống rượu nhiều và kéo dài gây rối loạn ngủ nặng. Thời gian ngủ CDMN bị rút ngắn, và đêm hay thức giấc. Cai rượu đột ngột ở người nghiện rượu đưa đến kéo dài thời gian đợi ngủ, giảm ngủ CDMKN, và tăng ngủ CDMN. Nếu nặng, hội chứng mê sảng rượu cấp có thể đến. Ở người hiện đang cai, những kiểu ngủ bệnh lý có thể kéo dài nhiều tuần, tuy phần nhiều trở lại bình thường trong vòng 2 tuần.

MẤT NGỦ KẾT HỢP VỚI RUNG GIẬT CƠ LIÊN QUAN ĐẾN NGỦ Ở vài bệnh nhân mất ngủ nguyên phát và ở nhiều người mất ngủ dạng khác, những *động tác chu kỳ khi ngủ* (ĐTCKKN) xảy đều, thường trong ngủ CDMKN. Đó là những gập mu bàn chân và ngón cái, đôi khi gập gối và háng, rập khuôn nhiều lần. Những động tác đó đến cứ mỗi 20 -30 phút một lần, và kéo dài mỗi lần 2 giây. Cần phân biệt với "giật mình đêm ", khi bắt đầu ngủ, ghi chép giấc ngủ cho thấy ĐTCKKN xảy đều trong nhiều kiểu rối loạn ngủ ở trung niên, như ngủ kịch phát - giảm trương lực, ngừng thở khi ngủ, và mất ngủ do nghiện thuốc. Những triệu chứng khi đó có thể thứ phát do rối loạn ngủ - thức kéo dài hơn là nguyên phát. Mặc dù cơ chế sinh lý thần kinh của ĐTCKKN chưa được rõ, dùng clonazepam liều 1 mg lúc đi ngủ, có thể kết quả khiêm tốn.

Trong *hội chứng chân bứt rứt*, người bệnh có cảm giác buộc phải cử động chân, thường lúc ngồi hoặc nằm xuống, nhất là trước khi ngủ. Cảm giác khó chịu trong bắp chân, cử động, tập, đi lại thì bớt. Triệu cứng này xuất hiện lúc bắt đầu ngủ, và có thể trở lại ban đêm. Thông thường buổi sáng, triệu chứng này giảm đi, và bệnh nhân có thể ngủ được. Nghiên cứu bằng đa ký cho thấy bao giờ hội chứng chân bứt rứt cũng có ĐTCKKN.

NHỮNG NGUYÊN NHÂN KHÁC CỦA MẤT NGỦ Trong ngừng thở hoặc giảm thở khi ngủ, nhất là thể không tắc, bệnh nhân hay thức giấc ban đêm và than ngủ không đầy giấc (xem dưới). Ngủ kém có thể gặp ở những người có bệnh suy nhược hoặc đau đớn, khi các cơ giãn lại càng đau và bứt rứt hơn. Những bệnh nội khoa như khó thở kịch phát ban đêm, hen đêm và các bệnh khớp hoặc tiêu hóa, đều có thể gây mất ngủ.

Tăng ngủ Đặc điểm là buồn ngủ không đúng lúc, bệnh nhân ngủ lúc cần phải thức. Bệnh nhân than buồn ngủ không cưỡng được ban ngày, kém tập trung tư tưởng, ngáp nhiều, và tăng thời gian ngủ 24 giờ. Buồn ngủ nhiều không nên lẫn lộn với tự mình nhịn ngủ và với những triệu chứng ngủ lịm, mệt mỏi, lãnh đạm thường có trong lo lắng hoặc trầm cảm.

Bảng 20 -1 xếp loại những bệnh kiểu ngủ gà quá nhiều. Trong thực tiễn lâm sàng, hai bệnh chính chiếm 80% tăng ngủ, là giảm thở do ngủ, và hội chứng ngủ kịch phát mất trương lực.

GIẢM THỞ DO NGỦ (HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ KHI NGỦ - TĂNG NGỦ) Bệnh nhân thường than buồn ngủ ngày quá đáng. Thêm vào đó, những triệu chứng gây rối ban đêm gồm ngáy từng lúc thì hít vào, xen với những thời kỳ ngừng thở từ 10 đến 120 giây. Mỗi chu kỳ bắt đầu bằng ngáy tăng dần trong 20 - 60 giây, lên đến thở rất to. Tỉnh giấc ngắn, rồi đến ngừng thở lâu hoặc chóng. Những ca nặng, có thể ngừng thở trên 500 lần một đêm. Nhiều khi bệnh nhân nói khi ngủ, và sáng dậy thấy mệt, còn buồn ngủ, nhức đầu. Đa ký ngủ cho thấy những chu kỳ ngừng thở có thể dẫn đến giảm bão hòa oxy (nhiều khi dưới 50% bão hòa), đôi khi tim chậm xen kẽ với tim nhanh và loạn nhịp. Những giai đoạn III và IV của CDMKN bị giảm đi.

Tỷ lệ nam và nữ mắc hội chứng này là 20/1, và tuổi ở vào khoảng 40 đến 60. Khoảng 2/3 bệnh nhân bị béo, tăng cân nhanh có thể đẩy nhanh hoặc làm nặng thêm. Có thể thấy đồng thời tăng huyết áp và dấu hiệu suy tim phải.

Trong *ngừng thở tắc*, không có luồng khí mặc dù cố gắng thở. Nội soi trực tiếp đường khí lúc ngừng thở cho thấy vị trí tắc ở họng miệng, nơi cơ vòng màng hầu - hầu, Tắc nghẽn là do những thành bên của họng khép lại và do gốc lưỡi đưa ra sau. Hẹp đường khí trên có thể do to hạnh nhân hoặc V.A, dị dạng hàm, hoặc biến đổi mô mềm của họng trong bệnh to cực và phù niêm. Ngừng thở cũng có thể do ngừng động tác hô hấp (ngừng thở trung ương hoặc *không tắc).* Những bệnh thần kinh - cơ gây yếu cơ thở cũng gặp trong trường hợp này. Ngừng thở không tắc lúc ban đầu có thể đi đến tắc *(ngừng thở hỗn hợp).* Giảm bão hòa oxy và tỉnh giấc còn có thể gặp trong nhiều rối loạn thở khác như giảm thở và tắc một phần. Mỗi kiểu đó có thể gặp trong từng bệnh nhân.

Điều trị phải bắt đầu bằng làm gầy, nhưng nhiều người cần mở khí quản để đường thở được thông lúc ngủ. Điều trị khác do những thể nhẹ hơn gồm thuốc chống trầm cảm ba vòng (thí dụ protriptylin Hcl), progesteron uống, và áp lực đường khí dương

qua mũi liên tục.

NGỦ KỊCH PHÁT - MẤT TRƯƠNG LỰC Đặc điểm của hội chứng này là tái phát những đợt buồn ngủ ban ngày không cưỡng được, cùng với những biểu hiện dị thường của ngủ có CDMN. Những cơn ngủ xuất hiện có vẻ bình thường, có đặc điểm là ngắn (khoảng 15 phút) và thường do buồn chán, nhưng cũng có thể xảy ra lúc không thích hợp như khi giao hợp, chơi thể thao, hoặc lái ô tô. Thường bệnh nhân thức dậy tỉnh táo, và có một thời kỳ trơ từ một đến vài giờ trước khi cơn sau đến. Giữa các cơn, bệnh nhân buồn ngủ và khó chú ý, hành vi lúc thức có thể có tính tự động và xen vào những cơn ngủ rất ngắn. Điều này có thể đo được bằng thử nghiệm gây ngủ nhiều dạng. Giấc ngủ đêm cũng hay bị tỉnh giấc nhiều. Khoảng 80% trường hợp có tiền sử *mất trương lực*. với những cơn ngắn, đột ngột mất trương lực cơ mà tri giác vẫn còn. Mất trương lực thường sau xúc động như cười to, cáu, sợ, hoặc kinh ngạc. Khi nặng nhất, cơn đưa đến liệt mềm hoàn toàn (trừ cơ hoành và cơ vận nhãn), và ngã xuống nền sàn. Những triệu chứng nhẹ hơn là hàm hoặc đầu rũ xuống, không nói được, đầu gối bủn rủn. Sau 1 - 2 phút là khỏi hoàn toàn, và có thể ngủ ngay. Hai triệu chứng nữa cho đủ bộ bốn của hội chứng này *liệt khi ngủ*, đây là cảm giác gây sợ vì không thể cử động các cơ tùy ý được xảy đến khi bắt đầu ngủ hoặc khi thức giấc. *Ảo giác sinh động* (thường là thị giác) cũng có thể đến khi bắt đầu ngủ hoặc khi thức giấc.

Tỷ lệ mắc bệnh là 40 trên 100.000 dân, và có tính di truyền. Nam nữ mắc đều nhau, bắt đầu bằng buồn ngủ ngày ở tuổi vị thành niên, và kéo dài suốt đời. Ảnh hưởng tâm lý xã hội lớn. Những triệu chứng có thể bị bỏ qua, và kết quả học kém bị qui là lười, ở người lớn có thể gặp tai nạn, bỏ việc, trầm cảm .

Người ta cho rằng ngủ kịch phát là rối loạn quá trình ngủ CDMN. Đa ký ngủ cho thấy ở những bệnh nhân này, giấc ngủ bắt đầu cho thấy một thời kỳ CDMN (CDMN bắt đầu ngủ). Những cơn ngủ đến đột ngột lúc thức thường là cơn CDMN bắt đầu ngủ, và mất trương lực cơ là giai đoạn yên tĩnh của DCD trong ngủ CDMN. Những ảo giác khi bắt đầu ngủ và liệt khi ngủ là tương đương chủ quan của giấc mơ và liệt cơ, biểu hiện giai đoạn CDMN. Người ta đã gây mô hình bệnh này ở chó và ngựa.

Điều trị ngủ kịch phát chỉ là triệu chứng. Hai loại thuốc riêng biệt có hiệu quả với ngủ kịch phát và với mất trương lực. Ngủ kịch phát có thể đỡ bằng giấc ngủ đúng lúc (giờ ăn trưa hoặc sau bữa ăn), nhưng đa số phải dùng thuốc kích thích giao cảm trung ương. Methylphenidat, 10 mg hai hay ba lần mỗi ngày, hoặc amphetamin sulfat, 5 - 10 mg, ba đến bốn lần mỗi ngày, để giúp người bệnh qua những giờ khó khăn nhất trong ngày. Đừng dùng thuốc cuối buổi chiều hoặc buổi tuối, vì có thể ảnh hưởng đến ngủ đêm. Mất trương lực tốt nhất là chữa bằng imipramin hoặc desipramin với liều 75 đến 200 mg mỗi ngày. Thuốc này ức chế ngủ CDMN bằng cách tạo thuận lợi dẫn truyền giao cảm và ức chế hệ sinh cholin. Mỗi loại thuốc trên phải tính kiểu riêng để đạt kết quả tốt nhất đối với ngủ kịch phát và mất trương lực cụ thể.

NHỮNG ĐIỀU KIỆN KHÁC KẾT HỢP VỚI BUỒN NGỦ NGÀY QUÁ MỨC *Hội chứng Kleine - Levin* (tăng ngủ chu kỳ) là bệnh hiếm xuất hiện giữa 12 đến 20 tuổi, hay gặp ở nam hơn. Những chu kỳ tái phát tăng buồn ngủ dài từ vài ngày đến vài tuần, xen kẽ với những khoảng vô triệu chứng hàng tháng hàng năm. Trong cơn tăng buồn ngủ, bệnh nhân ăn rất khỏe, có thể rối loạn hành vi, tăng hoạt động tình dục, loạn dâm phô trương, ảo giác, mất định hướng, hụt trí nhớ,. Cơn thường hạn chế, ít khi xảy đến ở tuổi lên bốn hoặc năm. Bệnh căn chưa rõ, chưa thấy bệnh lý thần kinh đặc hiệu nào kết hợp, mặc dù người ta cho rằng đây là rối loạn chức năng của các hệ viền và dưới đồi. Hiếm khi thấy tăng tế bào dịch não tuỷ, gợi ý một số đợt viêm não có thể làm nền cho một số ca.

Tăng buồn ngủ quá mức là một nét của nhiều bệnh nội tiết và chuyển hóa, như tăng urê huyết, suy gan, suy tuyến giáp (nặng, có phù viêm). bệnh phổi mạn (có tăng CO_2 máu) và đái tháo đường hôn mê khởi sinh hoặc hạ đường huyết nặng. Ít khi thấy CDMN khi bắt đầu ngủ theo sau ngăn cản ngủ hoặc cai thuốc xóa CDMN. Thêm nữa, tăng buồn ngủ có thể xảy ra trong những bệnh của hệ thần kinh trung ương như u vùng não thất ba, não úng thủy do tắc, và viêm màng não - não. Cuối cùng, có một loại tăng buồn ngủ (tăng buồn ngủ hệ thần kinh trung ương vô căn) không rõ nguyên nhân. Những bệnh này đáp ứng tốt với thuốc kích thích. Trong tất cả những điều kiện trên, điều quan trọng là phân biệt mệt mỏi, lãnh đạm do bệnh chuyển hóa, nội tiết, thần kinh và tâm thần, với buồn ngủ tự nó.

Những rối loạn giờ ngủ - thức Ngủ là một trong nhiều nhịp hàng ngày dựa trên chu kỳ địa - vật lý của trái đất 24 giờ. Nghiên cứu trong điều kiện labô cách biệt với ngoại cảnh cho thấy chiều dài nội sinh của chu kỳ ngày - đêm "để tự do" vào khoảng 25 giờ. Trong điều kiện cách ly thời gian

đó, những nhịp thân nhiệt, nồng độ hormon trong huyết tương và chu kỳ ngủ không còn đi song song nữa, và mất đồng bộ.

Những rối loạn chu kỳ ngày đêm, ngủ thức được xếp thành hai loại, nhất thời và kéo dài. Ai cũng biết rối loạn ngủ nhất thời do thay đổi múi giờ ("lệch giờ do đi máy bay"), cũng như do mới đổi ca làm việc. Rối loạn này vừa do ngăn cản ngủ và đổi pha ngày đêm. Triệu chứng gồm mất khả năng ngủ dài, phải thức giấc luôn, và buồn ngủ trong nhiều ngày cho đến 2 tuần.

Những rối loạn kéo dài chu kỳ ngủ - thức gồm (1) hội chứng lùi pha ngủ, (2) hội chứng tiến pha ngủ, và (3) hội chứng ngủ -thức không theo 24 giờ. Hội chứng lùi pha ngủ có thể phân biệt với các dạng mất ngủ khác. Bệnh nhân không thể ngủ vào giờ hợp với chương trình làm việc hoặc học tập; điển hình, cuối cùng họ ngủ được vào 2 giờ đến 6 giờ sáng. Tuy nhiên, nếu không phải theo một thời gian biểu chặt chẽ (thí dụ cuối tuần, ngày nghỉ, kỳ nghỉ), bệnh nhân sẽ ngủ bình thường khi đi ngủ, và tự mình thức giấc. Những người này có thời gian và cấu trúc ngủ bình thường, nhưng *giờ* ngủ trong 24 giờ lại bất thường. Điều trị có kết quả bằng cách lùi dần pha ngủ (thời liệu pháp). Lùi giờ lên giường 3giờ mỗi ngày (tức là chu kỳ ngủ - thức 27 giờ) có thể "lấy giờ" lại để phù hợp với đời sống xã hội.

Hội chứng tiến pha ngủ gặp ở những người ngủ bình thường về thời gian và cấu trúc, nhưng sớm quá về giờ ngủ và giờ thức dậy. Những người "đi ngủ sớm và dậy sớm" đó ít khi cần đến thày thuốc. Quá trình già làm cho người ta tự nhiên dậy sớm buổi sáng và buồn ngủ sớm buổi tối.

Hội chứng ngủ - thức không theo 24 giờ có điểm đặc trưng là mất khả năng "nhập cuộc" vào ngày 24giờ của xã hội. Ngày sinh học của những người này dài 25 đến 27 giờ, bất chấp trở ngại xã hội. Mù hoặc rối loạn nhân cách có thể làm dễ mắc điều kiện này.

Cận giấc ngủ Một số hiện tượng biến đổi hành vi và sinh lý hay xảy ra cùng với giấc ngủ hoặc những giai đoạn đặc hiệu của ngủ. Vì bệnh căn và liên quan của chúng không chắc chắn, chúng thường được xếp như những thực thể lâm sàng riêng biệt.

MIÊN HÀNH Người bệnh bỗng ngồi dậy trong giường, đi bộ hoặc tiến hành những động tác phức tạp tự động và bán ý thức. Họ vẫn mất tri giác và không chịu người ta đánh thức. Đôi khi có những hành động nguy hiểm như trèo ra ngoài cửa sổ. Cơn kéo dài dưới 15 phút và hết; bệnh nhân quay lại giường hoặc tỉnh dậy (không để lại giấc mộng). Miên du xảy đến ở giai đoạn III hoặc IV của ngủ CĐMKN. Không có dấu hiệu nào về động kinh trước hoặc trong cơn, tuy về lâm sàng cần phân biệt với động kinh đêm thùy thái dương.

Tình trạng này thường gặp ở trẻ em và vị thành niên: 15% số trẻ em có một hay nhiều cơn. Một số nhỏ trẻ em (1 đến 6%) có nhiều cơn (ban đêm). Có thể tìm thấy bệnh tâm thần nếu cơn bắt đầu hoặc kéo dài đến tuổi trưởng thành.

HOẢNG SỢ LÚC NGỦ VÀ CƠN ÁC MỘNG Hoảng sợ lúc ngủ hay xảy ra ở trẻ em, cơn đến trong 1 - 2 giờ đầu đêm, trong giai đoạn III hoặc IV của ngủ CĐMK. Với thét sợ, đứa trẻ ngồi dậy trên giường, xúc động và kinh hoàng. Những thay đổi thực vật gồm vã mồ hôi, tim nhanh, tăng không khí, và giãn đồng tử. Có thể khó đánh thức hẳn đứa trẻ, và cơn có thể kéo dài nhiều phút rồi mới ngủ. Sau cơn, không thấy kể lại hoặc nhớ lại cơn mộng sáng hôm sau. Hoảng sợ lúc ngủ bao giờ cũng nhẹ và ngắn, cho nên chỉ cần động viên là đủ.

Những cơn ác mộng hay đến vào cuối đêm, trong ngủ CĐMN. Ít khi kêu thét, và chóng thức tỉnh. Ảo giác sinh động và giấc mơ nhiều cảm xúc thường được kể lại. Ác mộng hay tái phát có thể là biểu hiện của xung đột nội tâm.

ĐÁI DẦM KHI NGỦ Xảy ra vào giai đoạn III và IV của ngủ CĐMKN, thường trong 1/3 đầu của đêm. Đái dầm nguyên phát là từ nhỏ kéo dài đến hết tuổi trẻ nhỏ. còn thứ phát xảy ra sau một thời kỳ đã không đái dầm. Cả hai thể đều phải phân biệt với đái dầm triệu chứng, do một bệnh thực thể làm rối loạn bàng quang. Tất cả các thể cần phải tách ra khỏi cơn động kinh đêm gây đái ra quần.

CƠN ĐỘNG KINH ĐÊM Những cơn kịch phát rối loạn hoạt động điện não kiểu động kinh đôi khi xảy ra ở người động kinh trong hoặc ngay sau khi bắt đầu ngủ. Có đến 25% người động kinh lớn chỉ lên cơn ban đêm khi ngủ. Trong cơn thường cắn phải lưỡi và đái ra quần và đau cơ hôm sau. Những cơn khác có thể giống miên hành, hoảng sợ lúc ngủ, và đái dầm, hoặc có thể có dạng những chu kỳ ngủ "xé lẻ", gây khó chịu.

NHỮNG RỐI LOẠN KHÁC LIÊN QUAN ĐẾN NGỦ Ngày càng thấy nhiều rối loạn này, bao gồm nghiến răng, tiếng gõ trong đầu, cương đau dương vật khi ngủ, nhức đầu liên tiếp, luồng trào ngược dạ dày-thực quản, đái ra hemoglobin kịch phát ban đêm, và liệt khi ngủ do đè các dây thần kinh ngoại biên.

21. HÔN MÊ VÀ NHỮNG RỐI LOẠN KHÁC VỀ Ý THỨC

Hôn mê là một vấn đề thông thường trong y học nói chung. Ước tính có khoảng 3% trường hợp vào cấp cứu ở những bệnh viện của các thành phố lớn là do những bệnh gây rối loạn ý thức. Tầm quan trọng của lớp rối loạn thần kinh này chỉ rõ sự cần thiết phải có cách tiếp cận có hệ thống đối với việc chẩn đoán và quản lý.

Khả năng tăng lên của chụp cắt lớp có kiểm soát bằng máy vi tính (CT) đã đưa đến một định hướng giả tạo về chẩn đoán hôn mê bởi sự tập trung chú ý vào những tổn thương do CT phát hiện (chẳng hạn: xuất huyết, u hoặc não nước). Cách tiếp cận này đôi khi thích hợp nhưng thường không thận trọng, bởi vì hầu hết các hôn mê đều có nguồn gốc chuyển hóa hoặc nhiễm độc. Thầy thuốc đứng trước một bệnh nhân không đáp ứng nên làm một chẩn đoán phân biệt dựa trên lịch sử và dấu hiệu lâm sàng trước khi rời khỏi giường bệnh. Một số dấu hiệu nhận thấy khi khám chung và khám thần kinh cho phép thầy thuốc quyết định trong một số bệnh chung, cái nào chịu trách nhiệm gây ra hôn mê, như vậy giới hạn được các khả năng chẩn đoán. Với một cách tiếp cận hợp lý để chẩn đoán chính xác và quản lý, về sau có thể lập kế hoạch và đoán trước những thay đổi lâm sàng. Cách tiếp cận lâm sàng phải đi đôi với những hiểu biết về những thực thể bệnh lý gây hôn mê. Chương này mô tả một cách tiếp cận thực tế hôn mê dựa trên giải phẫu học và sinh lý học về ý thức, xem xét cách khám chung, khám thần kinh và CT.

Tóm lại, hôn mê là không có đáp ứng và như vậy cũng dễ nhận biết. Những chỗ khác nhau bổ ích và đôi khi tế nhị giữa hôn mê, sững sờ và lơ mơ, phần lớn thuộc về ngữ nghĩa, bởi vì không có cơ sở giải phẫu hoặc sinh lý nào để phân biệt, ngoài mức độ tương đối không có đáp ứng. Mô tả thuật lại tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và những đáp ứng khêu gợi bằng những kích thích khác nhau, cụ thể như nhận thấy bên giường bệnh là cách tối ưu để nói lên đặc điểm của hôn mê và những rối loạn ý thức có liên quan. Mô tả như thế tốt hơn là dùng những từ tóm tắt như sững sờ, bán hôn mê, hoặc "như chết", thường không rõ ràng và khác nhau giữa những người quan sát. *Sững sờ*, như thường dùng là ngụ ý nêu lên một trạng thái bệnh nhân có thể thức tỉnh được bằng những kích thích mạnh, nhưng trả lời lại chậm chạp hoặc không có. *Bán hôn mê* gợi lên một trạng thái kích động không chịu được, rên rỉ hoặc cuồng động khi đáp ứng lại kích thích.

Tuy định nghĩa về ý thức là một vấn đề tâm lý và triết học, nhưng sự phân biệt giữa *mức độ* ý thức hoặc sự tỉnh táo và nội dung của ý thức, hoặc nhận thức lại có ý nghĩa sinh lý. Sự tỉnh táo hoặc lanh lợi được duy trì nhờ một hệ thống tỏa lan của những nơron của thân não trên và đồi thị, hệ thống thể lưới hoạt góa (RAS), và những liên hệ với các bán cầu não làm thành một tổng thể. Cho nên, sự suy sụp hoạt động hoặc của bán cầu, hoặc RAS, có thể làm giảm sự tỉnh táo. Nhận thức phụ thuộc vào những suy nghĩ cụ thể thống hợp và có tổ chức, kinh nghiệm chủ quan, cảm xúc và các quá trình tâm trí, mỗi cái nằm ở một vùng não được xác định tới mức nào đó về mặt giải phẫu học. Không có khả năng duy trì một trường đoạn chặt chẽ các suy nghĩ và hành động gọi là *lú lẫn* và là một rối loạn nội dung của ý thức. Kém tỉnh táo thường là sự dạo đầu đánh giá nội dung của ý thức, song nội dung của ý thức có thể bị rối loạn nặng như trong lú lẫn, không có khuấy động cảm xúc. Từ lú lẫn được dùng để mô tả một trạng thái thờ ơ, suy nghĩ không sáng suốt, trường hợp đặc biệt có kèm theo ảo giác (tri giác sai về nhìn, âm thanh và sờ trong môi trường) hoặc hư giác (tri giác tự phát bên trong). Các nhà tâm lý học thường dùng từ *mê sảng* để chỉ một lú lẫn, song nên dành từ mê sảng để mô tả một trạng thái cuồng động, quá cường giao cảm, thường là hư giác, và nguyên nhân cụ thể nhiều nhất là ngừng rượu hoặc thuốc. Thường thường bệnh nhân lú lẫn chịu khuất phục, không muốn nói, ít hoạt động thân thể hơn bình thường. Nhiều quá trình cuối cùng dẫn tới hôn mê thường bắt đầu bằng lú lẫn, và khi chẩn đoán phải xem vấn đề đầu tiên như là thay đổi mức ý thức. Riêng lú lẫn thường chỉ một rối loạn chuyển hóa, mặc dù các tổn thương não từng ổ gây ra suy giảm trong ngôn ngữ, định hướng, hoặc trí nhớ, làm cho bệnh nhân có vẻ như lú lẫn.

LIÊN QUAN GIẢI PHẪU HỌC CỦA Ý THỨC

Mức ý thức bình thường (sự tỉnh táo) phụ thuộc vào hoạt hóa các bán cầu não do các nhóm nơron khu trú ở RAS thân não. Cả các bán cầu não, RAS và những liên quan giữa chúng phải được duy trì để

có ý thức bình thường. Do đó, những nguyên nhân chính của hôn mê là: (1) hư hại bán cầu não hai bên hoặc loại bỏ do thuốc hoặc độc tố, và (2) tổn thương thân não hoặc rối loạn chuyển hóa làm hư hại hoặc loại bỏ RAS. Có phần hiển nhiên là những tổn thương bán cầu não, thuần túy ở một bên, đặc biệt bên trái gây ra lơ mơ (tuy không hôn mê) ngay cả khi không có hư hại ở bán cầu bên kia hoặc RAS.

Hệ thể lưới hoạt hóa *(RAS)* RAS được xác định đúng nhất là một hệ sinh lý, chứ không phải là một hệ giải phẫu. Nó nằm trong thể lưới, gồm những nơron hợp lại một cách lỏng lẻo, khu trú hai bên ở chất xám nóc giữa của thân não đi từ tủy tới não trung gian sau. Các nơron này đã được chỉ rõ trong các công trình nghiên cứu giải phẫu thần kinh bằng những quãng dài đuôi gai quay tròn bên trong thể lưới. Thực nghiệm trên động vật và quan sát lâm sàng bệnh lý thần kinh đã xác định rằng *các nơron khu trú ở vùng đi từ cầu não gai đến não trung gian đuôi có tầm quan trọng hàng đầu để duy trì sự tỉnh táo*. Các tổn thương hôn mê cũng thường ảnh hưởng đến các cấu trúc thân não ở gần kề liên quan đến kiểm soát việc co đồng tử và các cơ chế vận động mắt (h.21-1). Những bất thường trong các hệ thống phát hiện được khi khám thực thể sẽ cung cấp những dấu hiệu tổn thương thân não. Những tổn thương giới hạn ở các bán cầu não, tuy rằng đè ép đường giữa do những thay đổi ở bán cầu não có thể đưa đến những rối loạn thứ phát.

Các nơron RAS thân não *phóng chiếu* ở mũi lên vỏ não trước hết thông qua nhân nối đồi thị "không đặc thù". Có ảnh hưởng trương lực đến hoạt động của vỏ não. Công trình thực nghiệm gợi lên rằng RAS thân não ảnh hưởng gián tiếp đến ý thức bằng cách loại bỏ hoạt động của nhân không đặc thù. Kích thích điện cầu não và RAS não giữa sẽ làm mất đồng bộ điện não đồ, một mẫu hình kết hợp với khích động hành vi. Kích thích nhân nối đồi thị chống lại hoạt động này, đưa đến đồng bộ hóa và làm chậm điện não đồ. Cơ sở kích thích hành vi bằng kích thích môi trường (kích thích thân thể, thính giác và thị giác) phụ thuộc sự phân bố thần kinh phong phú của RAS cho mỗi giác quan.

Chỗ nối tiếp giữa RAS và đồi thị với các vùng vỏ não được thực hiện nhờ các chất truyền thần kinh. Trong các chất này, ảnh hưởng của acetylcholin và norepinephrin đến khích động được xác định rõ nhất. Các sợi tiết cholin liên hệ giữa não giữa với những vùng khác của thân não trên, đồi thị và vỏ não. Người ta cho rằng, các đường dẫn truyền này làm trung gian cho kích động lâm sàng và trên điện não đồ nhận thấy được sau khi cho các thuốc tiết cholin, như physostigmin chẳng hạn. các nơron tiết noradrenalin ở locus coeruleus và các tế bào tiết serotonin của nhân đan ở cầu não được công nhận là *phóng chiếu* tỏa lan trên vỏ não. Serotonin và norepinephrin phục vụ cho những chức năng quan trọng trong việc điều tiết chu kỳ ngủ - thức (xem chương 20). Nhiệm vụ của chúng trong kích động và hôn mê chưa được xác định rõ. Mặc dù tác dụng thức tỉnh của amphetamin đúng là thông qua trung gian của việc giải phóng catecholamin.

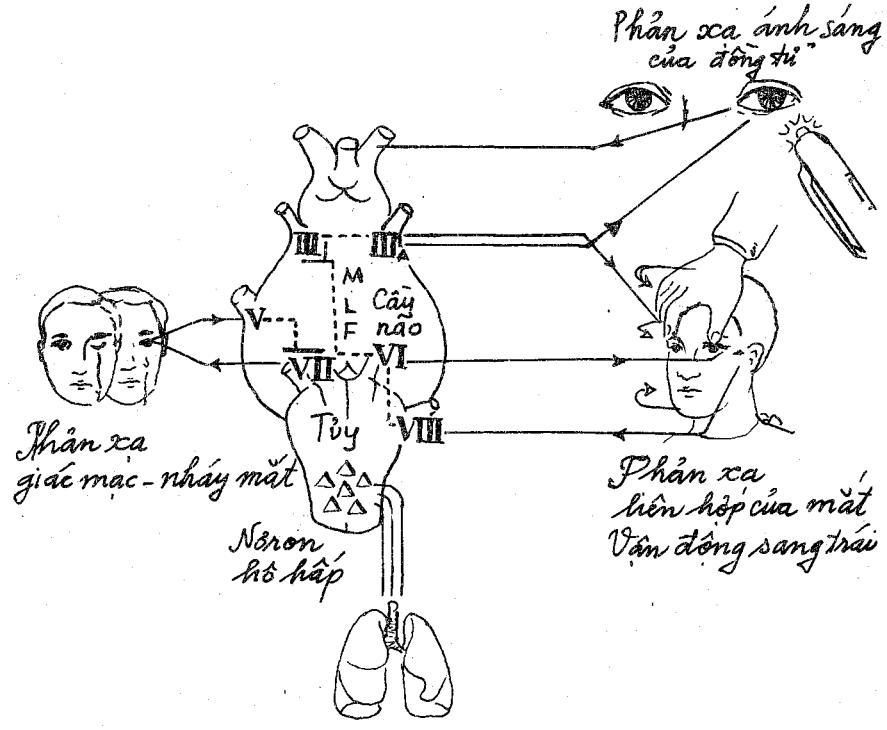
Các bán cầu não và ý thức Chức năng chuyên biệt của vỏ não đối với ngôn ngữ, kiểm soát vận động, tri giác, đã được công nhận (xem chương 22-24). Trái lại, sự tỉnh táo liên quan theo cách nửa số lượng với toàn bộ khối vỏ não hoạt động (và có liên hệ RAS), không có đại diện thành ổ ở bất cứ vùng nào của bán cầu não. Tổn thương bán cầu có thể gây hôn mê theo 1 trong 3 cách: (1) thông thường nhất, các tổn thương bán cầu lan tỏa ra hai bên hoặc rối loạn chuyển hóa như xảy ra trong viêm não, động kinh toàn thân, uống thuốc, thiếu máu cục bộ và hạ đường huyết, làm trở ngại cho nhận thức theo kiểu có mức độ, càng nhiều nếu điện vỏ não bị hư hại hoặc bị vô hiệu hóa về mặt chức năng càng lớn; (2) hiếm khi có những khối rộng hoặc phù não thứ phát lúc đầu giới hạn ở một bên não lại đè ép bán cầu kia, thực sự tạo ra được tổn thương bán cầu hai bên, và (3) những tổn thương ở 1 hoặc 2 bán cầu có thể đè ép thận não và não trung gian gây ra hôn mê gián tiếp bằng cách làm hư hại RAS. *Mức độ giảm tỉnh táo thường liên quan đến sự khởi phát cấp tính của rối loạn hoạt động vỏ não.*

Khái niệm thoát vị qua nóc với đè ép thân não dần dần đã khống chế ý nghĩa của các dấu hiệu thần kinh trong hôn mê do tổn thương ở khối trên nóc. Thoát vị là sự chuyển di mô não ra chỗ khác từ một khối qua một cấu trúc ít di động hơn như màng cứng chẳng hạn, vào một khoảng bình thường không phải vị trí của nó. Thoát vị gợi lên một mức độ không thể đảo ngược được, bởi vì mô bị mắc bẫy ở một vị trí mới, các thoát vị thông thường nhận thấy sau khi chết thường qua hình liềm (dưới liềm, trong đường giữa trước), qua nóc (bên trong cửa nóc) và hạnh nhân tiểu não (bên trong lỗ chai). Thoát vị

mấu lưỡi liềm qua nóc, hoặc đóng chặt hồi mấu lưỡi liềm vào trong bể chứa giữa bờ tự do của nóc và bờ bên của não giữa, gây ra đè ép dây thần kinh thứ 3, làm giãn đồng tử và sau đó gây hôn mê do đè ép não giữa.

Thoát vị trung tâm qua nóc chỉ rõ não trung gian di chuyển xuống dưới (vùng đồi thị) qua cửa nóc vào đường giữa, và báo trước bằng co đồng tử và tình trạng lơ mơ. Trong cả hai trường hợp trật tự đè ép tiến dần từ mũi đến đuôi, trước hết là não giữa, các cầu não và cuối cùng là tủy, dẫn tới xuất hiện từng đoạn các dấu hiệu thần kinh và dần dần kém tỉnh táo. Tuy vậy, nhiều bệnh nhân có khối trên nóc nhưng không theo các mẫu hình rập khuôn đó, trật tự tiến dần các dấu hiệu từ não giữa tới tủy hiếm thấy trong các tổn thương thể thảm, trong đó mất hầu hết các chức năng của thân não, gần như là đồng thời. Hơn nữa, tình trạng sững sờ xảy ra một cách điển hình với thay đổi vừa phải ở một bên não trung gian (4-8m/m) trước khi thoát vị thực sự thấy rõ ràng trên chụp cắt lớp (CT).

SINH LÝ BỆNH CỦA HÔN MÊ. Cơ sở sinh lý bệnh của hôn mê là hoặc phá hủy cơ giới những vùng chủ chốt của thân não hoặc vỏ não (hôn mê giải phẫu học), hoặc phá vỡ hoàn toàn các quá trình chuyển hóa của não (hôn mê chuyển hóa). Hôn mê do nguồn gốc chuyển hóa có thể phát sinh vì gián đoạn cung cấp chất năng lượng (thiếu oxy, thiếu máu cục bộ, hạ đường huyết), hoặc thay đổi các đáp ứng sinh lý thần kinh của màng nơron (ngộ độc



Hình 21-1. Các phản xạ thân não khi khám hôn mê. Thử não giữa và dây thần kinh 3 bằng phản ứng đồng tử; chức năng cầu não bằng vận động tự nhiên và phản xạ của mắt; chức năng tủy bằng đáp ứng hô hấp và yết hầu. Vận động phản xạ liên hợp, ngang của mắt phụ thuộc vào bó dọc giữa (MLF)nối liền các nhân của dây thần kinh 6 và 3 bên đối diện. Vận động của mắt được khêu gợi bằng xoay đầu (phản xạ mắt-đầu) hoặc kích thích calo của mê đạo (phản xạ mắt-tiền đình hoặc tiền đình-mắt). Các vận động phản xạ này bị loại bỏ ở bệnh nhân tỉnh táo nhờ các bán cầu não thông qua những liên hệ với thân não.

thuốc hoặc rượu, động kinh, tổn thương cấp tính ở đầu).

Não phụ thuộc rõ rệt vào dòng máu liên tục và việc cung cấp oxy, glucose, với sự tiêu thụ ở mức 3,5ml/100g/1 phút và 5mg/100g/1 phút tương ứng. Kho glucose cuả não cung cấp năng lượng khoảng 2 phút sau khi dòng máu ngừng, mặc dù bất tỉnh xảy ra trong vòng 8-10 giây. Khi thiếu oxy xảy ra đồng thời với thiếu máu cục bộ, glucose sẵn có bị cạn kiệt nhanh hơn. Dòng máu não bình thường còn lại (CBF) vào khoảng 75ml/100g/1 phút ở chất xám và 30ml/100g/1 phút ở chất trắng (trung bình = 55ml/100g/1 phút). Điều này cung cấp chuyển hóa thích đáng với một yếu tố an toàn vừa phải để điều tiết hầu hết những thay đổi sinh lý. Khi CBF trung bình giảm xuống 25ml/100g/1 phút thì điện não đồ trở nên chậm lại ở khắp mọi nơi (điển hình cho các bệnh não do chuyển hóa), và đến 15ml/100/1 phút thì hoạt động điện của não ngừng. Nếu mọi điều kiện khác như nhiệt độ và sự cung cấp oxy của động mạch vẫn bình thường thì CBF dưới 10 ml/100g/1 phút sẽ gây ra hư hại não không thay đổi được nữa.

Hôn mê do giảm Na huyết, tăng tính thẩm thấu, tăng CO_2 huyết và các bệnh não do suy gan và suy thận kết hợp với nhiều rối loạn chuyển hóa của các nơron và tế bào hình sao. Tác dụng độc hại của các bệnh này đối với não thường do nhiều yếu tố, làm rối loạn cung cấp năng lượng, thay đổi trong điện năng còn lại của màng, bất thường trong các chất dẫn truyền thần kinh và trong một vài trường hợp, có những thay đổi hình thái. Thí dụ, hôn mê gan có thể liên quan một phần với nồng độ ammonia cao ở não, làm cản trở chuyển hóa năng lượng ở não và lên xuống Na^+, K^+, và ATP. Tăng số lượng và kích thước của tế bào hình sao thấy ở não nệnh nhân chết, vì bệnh não có nguồn gốc ở gan, có thể góp thêm vào các triệu chứng thần kinh. Sự thay đổi này có thể là do nhu cầu giải độc ammonia. Thêm nữa, những bất thường trong chất dẫn truyền thần kinh đã tìm thấy trong hôn mê gan thực nghiệm, bao gồm các chất dẫn truyền thần kinh có thể tác động cạnh tranh nơi nhận cảm tiết mono-amin.

Nguyên nhân chính xác của bệnh não do suy thận cũng chưa được hiểu rõ. Bản thân ure không gây nhiễm độc thần kinh. Nguyên nhân đúng là do nhiều yếu tố, kể cả hàng rào máu não tăng thẩm thấu đối với các độc chất như các acid hữu cơ, tăng Ca trong não hoặc nồng độ photphat trong nước não tủy (CSF). Trong chứng ure huyết điện năng của màng tế bào thay đổi do thay đổi K của não, song qui mô của tác dụng này nhỏ, và đúng là không thể giải thích cho các triệu chứng thần kinh. Hormon cận giáp tăng lên cũng có một phần vai trò trong bệnh não do ure huyết.

Tính thẩm thấu bất thường bị liên lụy trong hôn mê và động kinh gây ra do nhiều rối loạn về bệnh nội khoa kể cả nhiễm acid-ceton, tình trạng tăng thẩm thấu các chất phi-ceton; tăng Na huyết. Khí tăng tính thẩm thấu, khối lượng não giảm, trong khi giảm tính thẩm thấu sẽ dẫn tới phù não. Khối lượng nước ở não tương quan chặt chẽ với mức ý thức trong các tình trạng giảm Na huyết, giảm thẩm thấu, song có lẽ những yếu tố khác cũng có vai trò. Mức Na dưới 115mcg/l kết hợp với hôn mê và co giật phụ thuộc đến mức độ nào đó vào tốc độ phát triển giảm Na huyết. Tính thẩm thấu của huyết thanh nói chung trên 350mosmol/l trong hôn mê tăng thẩm thấu.

Tăng CO_2 huyết làm giảm mức ý thức, tỷ lệ với trương lực PCO_2 trong máu và tính cấp tính của khởi phát. Mối tương quan giữa nhiễm acid nước não tủy và mức độ nặng của các triệu chứng đã được xác định. Sinh lý bệnh của các bệnh não chuyển hóa khác như tăng Ca huyết, thiểu năng tuyến giáp, giảm B_{12} và hạ nhiệt chưa được hiểu hoàn toàn, song có lẽ phản ánh các rối loạn đa dạng của sinh hóa não.

Hệ thần kinh trung ương, các thuốc gây trầm cảm và một vài độc tố nội sinh có lẽ gây hôn mê bằng cách loại bỏ hoạt động chuyển hóa, và điện của màng tế bào ở cả RAS và vỏ não. Vì vậy, kết hợp các dấu hiệu vỏ não và thân não xảy ra khi dùng thuốc quá liều lượng và những hôn mê chuyển hóa khác có thể dẫn tới một chẩn đoán chỉ có mã ngoài về hư hại cấu trúc thân não. Một số thuốc gây mê thiên về ảnh hưởng đến các nơron RAS thân não ngoài tỷ lệ đối với vỏ não.

Tuy rằng mọi rối loạn chuyển hóa làm thay đổi điện sinh lý của nơron, rối loạn hoạt động của điện não thường gặp nhất trên thực tế lâm sàng là động kinh. Giảm tải điện liên tục toàn bộ của vỏ não có thể kết hợp với hôn mê ngay cả khi không có hoạt động vận động thần kinh. Hôn mê tiếp theo động kinh (tình trạng sau động kinh) có thể là cạn kiệt các chất chuyển hóa năng lượng hoặc thứ phát của các

phần tử độc hại tại chỗ sản sinh ra trong cơn động kinh. Tình trạng không đáp ứng sau động kinh khỏi khi nào cân bằng chuyển hóa của nơron được phục hồi. Tình trạng sau động kinh làm phát sinh một mẫu hình chậm liên tục, toàn bộ cơ sở hoạt động của điện não đồ giống như điện não đồ bệnh não do chuyển hóa.

CÁCH TIẾP CẬN THỰC TẾ BỆNH NHÂN HÔN MÊ

Việc chẩn đoán và quản lý nhạy bén hôn mê tùy thuộc sự hiểu biết cái cạm bẫy của việc khám bệnh nhân hôn mê, cách giải thích các phản xạ thân não và sử dụng khôn khéo các test chẩn đoán chọn lọc. Những vấn đề hô hấp và tim-mạch phải được quan tâm hàng đầu trước khi chẩn đoán thần kinh. Việc đánh giá về y học chung, trừ những dấu hiệu sống còn và khám tìm dấu hiệu cứng gáy, nên lui lại cho đến khi nào việc đánh giá về thần kinh đã xác định được mức độ nặng và bản chất của hôn mê.

Bệnh sử Trong nhiều trường hợp nguyên nhân của hôn mê hiển nhiên thấy ngay lập tức (chẳng hạn như chấn thương, ngừng tim, và uống một thứ thuốc đã biết). Tuy vậy, trong phần còn lại, những thông tin của lịch sử về khởi phát hôn mê thường là thưa thớt. Những điểm về lịch sử bổ ích nhất, có thể thu thập được là: (1) hoàn cảnh và thời gian bắt đầu các triệu chứng thần kinh; (2) những chi tiết cụ thể diễn ra trước các triệu chứng thần kinh (yếu mệt, rức đầu, động kinh, choáng váng, song thị hoặc nôn); (3) dùng thuốc hoặc rượu; (4) bệnh sử của gan, thận, phổi, tim và những bệnh khác. Điện thoại cho gia đình và những người chứng kiến là một phần quan trọng của việc đánh giá hôn mê lúc đầu.

KHÁM THỰC THỂ VÀ QUAN SÁT CHUNG

Nhiệt độ, mạch, nhịp thở và kiểu thở, huyết áp, cần phải đo. Sốt gợi lên một nhiễm khuẩn có hệ thống, viêm màng não do vi khuẩn hoặc một tổn thương não làm rối loạn các trung tâm điều nhiệt. Thân nhiệt cao 42^{o}-44^{o}C kết hợp với da khô phải nghi đột quỵ do tim. Hạ nhiệt nhận thấy được khi quan sát thân thể; rượu, thuốc ngủ hoặc ngộ độc phenothiazin, hạ đường huyết, suy tuần hoàn ngoại biên, hoặc bệnh phù niêm. Hạ nhiệt trực tiếp gây hôn mê khi nhiệt độ dưới 31^{o}C. Kiểu thở lệch lạc thường phản ánh sự rối loạn thân não và sẽ được thảo luận dưới đây. Thay đổi mạch đập, kết hợp với tăng thông khí và tăng huyết áp có thể báo hiệu tăng áp lực bên trong sọ. Tăng huyết áp rõ rệt xảy ra ở những bệnh nhân có bệnh não do tăng huyết áp, xuất huyết não và đôi khi ở những người có những nguyên nhân khác làm tăng áp lực trong sọ. Hạ huyết áp có thể xảy ra trong hôn mê do ngộ độc thuốc ngủ hoặc rượu, xuất huyết nội, nhồi máu cơ tim, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram (-) và cơn Addison. Khám đáy mắt rất có ích để phát hiện chảy máu dưới màng nhện (chảy máu dưới màng trong suốt), bệnh não do tăng huyết áp (xuất tiết, chảy máu, thay đổi các mạch máu bắt chéo) và tăng áp lực trong sọ (phù gai). Xuất huyết từng đốm dưới da khắp người gợi lên có chảy máu dưới da do tắc mạch vì thiếu tiểu cầu, hoặc một cơ địa dễ chảy máu gây xuất huyết bên trong não.

Đánh giá thần kinh toàn bộ Mô tả chính xác những vận động tự phát và khêu gợi trong hôn mê có giá trị lớn để xác định mức rối loạn hoạt động thần kinh. Quan sát tình trạng của bệnh nhân trước khi có sự can thiệp của người khám. Quan sát sự hô hấp giống như ngủ và những vận động tự phát. Bệnh nhân vứt lung tung, với tới mặt, bắt chéo một tay qua đường giữa, bắt chéo hai chân, ngáp, nuốt, ho hoặc rên rỉ là gần nhất với tình trạng tỉnh táo. Những vận động ngẫu nhiên hoặc các tư thế có thể tế nhị và cần phải tìm cụ thể. Chẳng hạn , một dấu hiệu duy nhất của động kinh có thể là khẽ giật chệch một chân, ngón tay hoặc cơ mặt. Một chân cử động khi nghỉ hoặc không để yên ở một bên gợi lên liệt nhẹ nửa người.

Các từ *cứng đờ do mất vỏ não* hoặc *mất não* hoặc "giữ tư thế" đã được thích ứng từ những thực nghiệm trên động vật để mô tả các vận động gấp và duỗi rập khuôn trương lực của tay, tương ứng với duỗi chân. Gấp tự phát khuỷu tay và cổ tay và chuyển ngửa tay (mất vỏ não) gợi lên hư hại nặng hai bên ở bán cầu, phía trên não giữa, trong khi duỗi khuỷu tay và cổ tay cùng với chuyển sấp (mất não) gợi lên hư hại ở não giữa hoặc não trung gian. Duỗi tay cùng với gấp chân yếu hoặc chân nhẽo kết hợp với tổn thương ở cầu não thấp. Tuy vậy, những tổn thương cấp tính thường làm duỗi các chi, bất kỳ khu trú ở đâu và hầu hết các giữ tư thế duỗi trở nên gấp về bản chất, khi thời gian đi qua, cho nên chỉ một mình giữ tư thế không thể quyết định nơi khu trú giải phẫu chính xác. Hôn mê do chuyển hóa, nhất là sau khi thiếu oxy cấp tính, có thể gây cứng

đờ mạnh duỗi tự phát (mất não). Giữ tư thế có thể xen kẽ hoặc cùng tồn tại với những vận động có mục đích của chi, thường thường phản ánh sự hư hại gần toàn bộ hệ thống vận động. Rung giật cơ nhiều ổ gần như luôn luôn là chỉ dẫn của một rối loạn chuyển hóa, đặc biệt nitơ-huyết hoặc uống thuốc. Những giai đoạn về sau của bệnh Creutzfeldt-Jacob cũng có thể gây hôn mê với rung giật cơ, nghĩa là kích thích cảm giác; ở một bệnh nhân tỉnh táo, lú lẫn, run lập cập là một dấu hiệu chắc chắn của bệnh não do chuyển hóa.

Những vận động khêu gợi và mức độ khích động Dùng một trường đoạn kích thích tăng dần để xác định mức khích động đúng nhất và đáp ứng vận động tối ưu của mỗi chi. Nếu bệnh nhân không bị khích động bằng lời trò chuyện, thì nên thử hét to, sau đó thử xô đẩy bệnh nhân, rồi áp tay vào các chi. Ngoáy lỗ mũi bằng một que bông là một kích thích thông động mạnh. Dè sâu lên các khớp hoặc ụ xương thường hay được dùng và là một dạng kích thích độc hại nhân đạo. Châm kim lên da mặt hoặc ngực có thể gây những chấm máu dưới da không trông thấy và ít khi cần đến.

Phải đánh giá các đáp ứng với kích thích độc hại một cách có phê phán. Tránh dạng một chi là một vận động có mục đích dẫn xuất từ vỏ não và chỉ rõ hệ vỏ-lưng của chi đó vô sự. Nếu tất cả các chi đều dạng, thì đúng là dấu hiệu đáng tin cậy chỉ rõ rối loạn vận động tối thiểu. Giữ tư thế rập khuôn sau khi kích thích một chi chỉ rõ rối loạn nặng hệ vỏ-lưng. Khép và gấp các chi bị kích thích có thể xảy ra như những vận động phản xạ và không có nghĩa là hệ vỏ-lưng vô sự. Những vận động đu đưa chi nhẹ thường xảy ra vào lúc cuối giữ tư thế duỗi khêu gợi đi chệch và không nhầm với động kinh.

Phản xạ thân não

Các dấu hiệu thân não là chìa khóa để khu trú tổn thương nguyên nhân trong hôn mê (h.21-1). Quy tắc là hôn mê kết hợp với chức năng thân não bình thường chỉ rõ bệnh lan rộng ở 2 bán cầu. Thân não chứa đựng nhiều phản xạ nội tại thích hợp để khám. Đồng tử đối xứng bình thường, kích thước, hình dáng và phản ứng với ánh sáng chỉ rõ não giữa hoạt động nguyên vẹn cũng như các thớ phó giao cảm ly tâm của dây thần kinh số 3 chịu trách nhiệm về co đồng tử. Yếu tố hướng tâm của phản xạ ánh sáng dùng dây thần kinh thị giác. Khám phản ứng đồng tử bằng ánh sáng chói tỏa lan, nếu không có thì xác định bằng thấu kính phóng đại. Phòng khám sáng quá làm ngăn cản phản ứng đồng tử. Các đồng tử tròn, đều, có phản ứng (đường kính từ 2,2-5mm), thường thường loại trừ hư hại thân não không phải là nguyên nhân của hôn mê. Một đồng tử nở giãn (trên 5mm), không phải phản ứng hoặc phản ứng kém có thể là kết quả của một tổn thương bên trong não giữa (cùng bên), hoặc thông thường hơn, là thứ phát của đè ép não giữa và hoặc dây thần kinh 3 như xảy ra trong thoát vị qua nóc. Nở giãn đồng tử một bên thường chỉ rõ một khối cùng bên, song hiếm khi xảy ra ở bên kia do đè ép cuống não giữa đối diện với rìa nóc phía bên kia. Đồng tử hình xoan và hơi lệch tâm (đồng tử lạc chỗ) thường đi kèm sớm với đè ép não giữa-dây thần kinh 3. Đồng tử hai bên nở giãn và không phản ứng chỉ rõ có hư hại não giữa nặng và thường là do đè ép thứ phát của thoát vị qua nóc hoặc do chuyển hóa vì uống thuốc có hoạt tính chống tiết cholin. Người khám trước đã dùng thuốc giãn đồng tử mà không cho biết hoặc do chấn thương mắt trực tiếp có thể dẫn tới nở giãn đồng tử, đánh lạc hướng. Đồng tử hai bên nhỏ, có phản ứng song không nhỏ quá (1-2,5mm) thường thấy trong bệnh não do chuyển hóa hoặc sau những tổn thương sâu hai bên bán cầu như chứng não nước hoặc xuất huyết đồi thị. Người ta quy cái này cho rối loạn hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ly tâm nổi lên ở dưới đồi sau. Hôn mê sâu do thuốc ngủ gây nên có thể gây ra đồng tử có kích thước tương tự. Đồng tử rất nhỏ song có phản ứng (dưới 1mm) chỉ rõ có dùng thuốc ngủ quá liều lượng, song cũng có thể gặp trong hư hại cầu não rộng, cấp tính hai bên. Đáp ứng với naloxon và các vận động phản xạ của mắt (xem dưới đây) phân biệt được những cái này. Đồng tử nhỏ một bên trong hội chứng Horner hiếm gặp trong hôn mê, song có thể xảy ra cùng bên với xuất huyết não rộng.

Vận động của mắt là nền tảng để chẩn đoán thực thể trong hôn mê, bởi vì khám vận động mắt cho phép thăm dò một đoạn lớn mũi-đuôi của thân não. Trước hết quan sát mắt bằng cách lật mi mắt, rồi ghi nhận vị trí và các vận động tự phát của nhãn cầu. Hai mắt phân kỳ ngang lúc để yên thường thấy tình trạng lơ mơ. Do bệnh nhân thức tỉnh hoặc ngủ sâu khi hôn mê, nên các trục của mặt lại trở nên song song. Một mắt lác trong khi để yên là chỉ rõ có liệt nhẹ cơ trực bên (yếu cơ) do tổn thương dây thần kinh 6 và có thể chỉ rõ sự hư hại cầu não. Tuy

nhiên, liệt dây thần kinh 6, thường ở hai bên, xảy ra cùng với tăng áp lực trong sọ và không phải là một dấu hiệu để khu trú. Một mắt lác ngoài khi để yên chỉ rõ có liệt nhẹ cơ trực giữa do liệt nhẹ dây thần kinh 3. Trừ một ít ngoại lệ, trục của hai mắt tách xa theo chiều dọc, hoặc lệch nghiêng là do tổn thương cầu não hoặc tiểu não.

Trong chứng não nước cùng với nở giãn não thất 3, nhân cầu thường nằm bên dưới những tuyến ngang.

Khi hôn mê mà vẫn có các vận động tự phát của mắt, thì thường thường các động tác đó có dạng liên hợp đưa ngang. Chuyển động này miễn trừ cho não giữa và cầu não, và có ý nghĩa giống như các vận động phản xạ mắt bình thường (xem ở dưới). Vận động dọc thành chu kỳ xuống dưới thấy trong một số trường hợp đặc thù. "Mắt bập bềnh" mô tả một vận động liên hợp nhanh xuống dưới và chậm lên trên của các nhãn cầu trong những tình huống các cơ chế vận động ngang của mắt bị cắt đứt, và là chẩn đoán hư hại cầu não hai bên. "Mắt chìm xuống" là vận động chậm xuống dưới, sau đó vận động nhanh lên trên ở những bệnh nhân có phản xạ nhìn ngang chằm chằm bình thường. "Mắt chìm xuống" xảy ra đặc biệt ở bệnh nhân có hư hại vỏ não tỏa lan do thiếu O_2 và trước đó có thể nhìn chằm chằm cố định xuống dưới hoặc lên trên. Mắt có thể xoay xuống dưới hoặc vào bên trong các tổn thương đồi thị và não giữa trên. Lệch mắt liên hợp khi để yên sẽ được bàn ở dưới.

Vận động mắt-đầu (mắt búp bê) thử bằng cách chuyển động đầu từ bên này sang bên kia hoặc theo chiều dọc, mới đầu làm chậm, rồi làm nhanh. Vận động mắt phản xạ khơi gợi theo hướng ngược lại với xoay đầu (hình 21-1). Các đáp ứng này qua trung gian của các cơ chế thân não bắt nguồn trong các nhân mê đạo và tiền đình cùng các tự cảm vùng cổ. Bình thường không có nhờ nhìn cố định qua trung gian của các bán cầu não ở những bệnh nhân tỉnh táo. Các đường dẫn truyền nơron cho vận động phản xạ mắt theo chiều ngang đòi hỏi vùng chung quanh nhân của dây thần kinh 6 phải toàn vẹn và nối với dây thần kinh 3 bên kia qua bó dọc giữa (MLF) (hình 21-1). Hai mẫu thông tin khác hẳn nhau có thể thu được từ các vận động phản xạ mắt. *Thứ nhất*, trong hôn mê do bệnh ở hai bán cầu hoặc do chuyển hóa sớm hoặc suy sụp do thuốc, mắt chuyển động dễ dàng hoặc "lỏng lẻo" từ bên này sang bên kia, theo hướng ngược lại với hướng xoay đầu. Nhãn cầu chuyển động dễ dàng theo hướng ngược lại là phản ánh sự thoát ức chế các phản xạ thân não do hư hại các bán cầu não. Ở những bệnh nhân lơ mơ, hai hoặc ba lần xoay đầu đầu tiên gây ra những vận động mắt liên hợp đối diện sau đó, chính việc thao tác đó thường gây ra khích động và ngừng các vận động phản xạ. *Thứ hai*, các vận động mắt đầu liên hợp hoàn toàn đòi hỏi sự toàn vẹn của các đường dẫn truyền thân não, đi từ cột lưng cổ trên và tủy, nơi bắt nguồn đầu vào tiền đình và tự cảm do xoay đầu, đến não giữa, nơi bắt nguồn dây thần kinh 3 và MLF đi qua giữa các vùng này. Như vậy, thao tác mắt-đầu là cách thích hợp để chứng minh chức năng toàn vẹn của một đoạn lớn các đường dẫn truyền thân não, và để loại trừ một tổn thương ở thân não là nguyên nhân của hôn mê. Một mắt lác ngoài gợi lên tổn thương dây thần kinh 6, do hư hại cầu não cùng bên hoặc tác dụng xa của tăng áp lực trong sọ. Không liếc vào trong được hoàn toàn chỉ rõ tổn thương não giữa cùng bên (dây thần kinh 3) hoặc xen kẽ, hư hại đường dẫn truyền làm trung gian cho các vận động phản xạ mặt trong MLF (nghĩa là liệt nhãn cầu liên nhân). Tổn hại dây thần kinh 3 thường kết hợp với đồng tử nở giãn và nhãn cầu phân kỳ lúc để yên, trong khi phá hủy MLF chẳng chỉ rõ cái gì. Các nhãn cầu quay vào trong theo bản chất khó thu thập hơn bằng xoay đầu so với quay ra ngoài, cho nên phải thận trọng khi giải thích những bất thường đối xứng tế nhị khi làm thao tác búp bê.

Kích thích bộ máy tiền đình bằng nhiệt (đáp ứng *mắt-tiền đình* hoặc *tiền đình-mắt*) là một phụ trợ có ích cho thử nghiệm mắt-đầu và tác động như một kích tích mạnh hơn đối với các vận động phản xạ mắt. Rưới vào ống tai ngoài bằng nước đá gây ra những luồng đối lưu trong nội dịch của mê đạo ở tai trong. Khi nằm ngửa, để đầu cao 30^{o}, chuyển động nội dịch trước hết gây ra ở các ống bán khuyên nằm ngang. Một đáp ứng thân não nguyên vẹn được chỉ rõ bằng lệch trương lực cả hai mắt (kéo dài từ 30 phút đến 120 phút) về phía rưới nước đá. Vận động mắt liên hợp hai bên cũng có ý nghĩa giống như các đáp ứng mắt-đầu hoàn toàn. Nếu các bán cầu não nguyên vẹn, thì một vận động điều chỉnh nhanh phát sinh lập tức bên phía lệch trương lực. Không có pha giật từng hồi, nhanh giống như rung giật nhãn cầu, có nghĩa là hư hại bán cầu não bên kia.

Lệch nhãn cầu liên hợp khi để yên hoặc vận động mắt liên hợp không hoàn toàn khi xoay đầu, chỉ rõ tổn hại ở bán cầu não bên phía liệt nhẹ nhìn chằm chằm, hoặc hư hại thùy trán bên đối diện. Hiện tượng này có thể tóm tắt như sau: "mắt nhìn về phía tổn thương bán cầu, và nhìn đi chỗ khác trong tổn thương thân não". Thường thường có thể khắc phục lệch mắt kết hợp với tổn hại thùy trán bằng cách xoay đầu nhanh.Động kinh cũng có thể gây lệch mắt ngược lại cùng với những vận động nhịp nhàng giật mạnh về phía nhìn chằm chằm. Trong những trường hợp hiếm, mắt có thể xoay ngược về chỗ khác với bên tổn thương bán cầu sâu "mắt nhìn nhầm "

Một cái bẫy lớn khi chẩn đoán hôn mê có thể xảy ra khi những vận động phản xạ mắt bị loại bỏ do thuốc. Mắt thường chuyển động cùng với đầu, đầu xoay giống như bị khóa chặt tại chỗ, cho nên gợi lên giả mạo tổn hại giải phẫu của thân não. Dùng quá liều phenytoin, thuốc chống trầm cảm 3 vòng, và thuốc ngủ thường là nguyên nhân, cũng như thỉnh thoảng do rượu, phenothiazin, diazepam và thuốc phong bế cơ-thần kinh như succinylcholin. Đồng tử bình thường về kích thước và phản ứng với ánh sáng sẽ phân biệt với hầu hết các hôn mê do thuốc với tổn hại thân não (trừ khi nhồi máu cầu não hoặc xuất huyết, khi đó đồng tử thu nhỏ). Không có đáp ứng mắt-đầu và đồng tử nở giãn cố định có thể xảy ra khi ngộ độc glutethimid. Đồng tử nhỏ, ở chính giữa, không phản ứng cũng có thể xảy ra khi nồng độ thuốc ngủ cao trong huyết thanh, hoặc thứ phát của não nước (xem ở dưới).

Mặc dù một mình *phản xạ giác mạc* ít khi có ích, nhưng nó có thể làm chứng cho các vận động mắt bất thường, bởi vì nó cũng tùy thuộc vào sự toàn vẹn của đường dẫn truyền cầu não. Khi chạm vào giác mạc bằng một que bông, thì có một đáp ứng có thể thấy là khép nhanh mi mắt hai bên. Đáp ứng giác mạc có thể mất khi dây thần kinh hướng tâm, dây thần kinh 7 ly tâm, hoặc những tương liên phản xạ của chúng bên trong cầu não bị hư hại. Đáp ứng ly tâm bình thường có ở hai mắt, cùng với khớp hai mi mắt. Các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh làm giảm hoặc loại bỏ các đáp ứng giác mạc rất sớm sau khi các vận động phản xạ mắt bị tê liệt nhưng trước khi các đồng tử không phản ứng với ánh sáng.

Hô hấp. Người ta chú ý rất nhiều đến mẫu hô hấp khi chẩn đoán hôn mê, song nó có giá trị cư trú một cách vô thức. Thở nông, chậm, đều, gợi lên suy sụp do chuyển hóa hoặc do thuốc. Thở nhanh, sâu (thở Kussmanl) thường thường ngụ ý nhiễm acid do chuyển hóa, song cũng có thể xảy ra trong các tổn thương cầu-não giữa. Thở Cheyne-Stokes theo dạng chu kỳ kinh điển, kết thúc bằng một thời kỳ không thở ngắn, có nghĩa là hư hại nhẹ hai bán cầu hoặc loại bỏ do chuyển hóa và thường đi kèm hôn mê nhẹ. Thở hổn hển, nín thở khi thở vào, phản ánh tổn hại hai bên ở thân não dưới và được coi là kiểu thở tận số của tổn hại não nặng. Ở bệnh nhân não đã chết, các động tác giống như thở nông kèm theo uốn vòng cung về phía sau, không đều, không lặp lại có thể bị kích thích do tăng CO_2 huyết hoặc thiếu O_2, và có lẽ sinh ra do cột lưng cổ và tủy ở dưới còn sống sót. Những thay đổi hô hấp chu kỳ khác thường không có giá trị chẩn đoán các tổn thương tại chỗ cụ thể.

NHỮNG HỘI CHỨNG GIỐNG HÔN MÊ VÀ NHỮNG TRẠNG THÁI CÓ LIÊN QUAN

Quan sát đơn giản bệnh nhân không có khả năng khích động là đặc trưng do hầu hết tình trạng hôn mê. Tuy vậy, nhiều hội chứng xuất hiện làm cho bệnh nhân không đáp ứng hoặc vô tri, vô giác, song được xem xét riêng, vì những đặc điểm khác thường của chúng.

Tình trạng thực vật xảy ra ở bệnh nhân trước hôn mê, song sau đó mở mắt, có vẻ như tỉnh dậy. có thể ngáp, nói lẩm bẩm, cầm nắm bằng tay và ngẫu nhiên vận động đầu hoặc chi. Những cái này kết hợp với dấu hiệu hư hại rộng ở hai bán cầu não, nghĩa là dấu hiệu Babinski, giữ tư thế mất não hoặc mất vỏ não, không đáp ứng với kích thích thị giác, không rung giật nhãn cầu điều chỉnh khi thử tiền đình-mắt. Các chức năng của hệ thần kinh tự chủ tim-mạch, điều nhiệt và kiểm soát thần kinh-nội tiết vẫn còn và có những lúc hoạt động quá mức. Đúng nhất xem hội chứng này là điên loạn nặng do hư hại toàn bộ vỏ não và khác phần nào với chứng câm lặng không vận động (mô tả ở dưới), bởi mất hoàn toàn khả năng đáp ứng với các mệnh lệnh hoặc giao tiếp! *Chứng câm lặng không vận động*, hoặc hôn mê chập chờn là tình trạng ở một bệnh nhân có vẻ hoàn toàn hoặc một phần tỉnh táo, nhưng bất động và im lặng. Tình trạng này có thể là kết quả của chứng não nước hoặc có thể xảy ra khi có khối u ở vùng não thất 3, hoặc tổn thương ở hồi não hình bó khuy hoặc ở những phần khác thuộc cả hai thùy trán.

Chứng mất ý chí là một dạng nhẹ của chứng câm lặng không vận động, trong đó bệnh nhân ít vận động và đáp ứng chậm, song thường thường trả lời đúng. Tổn thương ở vùng chung quanh cống hoặc não trung gian dưới có thể gây ra một tình trạng tương tự, trong đó nổi bật là nói líu nhíu. *Hội chứng khóa kín* (hôn mê giả) mô tả những bệnh nhân, tỉnh táo, song không cử động một cách chọn lọc, nghĩa là không hề nói hoặc cử động chi, mặt hoặc yết hầu. Cái này có thể là kết quả của nhồi máu hoặc xuất huyết ở bụng cầu não, cắt ngang mọi đường dẫn truyền vỏ-lưng và vỏ hành tủy đi xuống, song miễn trừ hệ khích động RAS. Vận động mắt theo chiều dọc và nháy mắt nói chung bình thường bởi các chức năng này của não giữa nằm bên ngoài khu vực nhồi máu của huyết khối động mạch đáy. Những vận động này của bệnh nhân có thể báo cho người khám biết. Một tình trạng tỉnh táo tương tự giả vờ không đáp ứng có thể xảy ra trong những trường hợp nặng viêm đa thần kinh cấp tính, hoặc nhược cơ nặng, kết quả của liệt hoàn toàn chi và bộ cơ hành tủy. Khác với đột quỵ do động mạch đáy, vận động mắt theo chiều dọc không được miễn trừ một cách chọn lọc trong các bệnh của các dây thần kinh và cơ này.

Một vài tình trạng bệnh tâm thần giống như hôn mê bởi vì cũng gây ra không đáp ứng thực sự. Chứng khẩn trương là một từ chung chỉ các vận động riêng biệt khẩn trương kết hợp với loạn tâm thần nặng. Ở hình thái giảm vận động điển hình khẩn trương bệnh nhân có vẻ tỉnh táo, mở mắt song không có vận động tùy ý hoặc đáp ứng; mặc dù nháy mắt tự phát và có vẻ không có gì lo lắng. Có thể kết hợp với "mềm như sáp". Khi đó, chi giữ nguyên tư thế khi người khám nâng lên.

Khi khỏi những bệnh nhân này nhớ hoàn toàn mọi sự kiện xảy ra khi bị sững sờ khẩn trương. Những bệnh nhân *chuyển hóa giả hôn mê* (xuất thần) có những dấu hiệu chỉ rõ chủ ý tỏ ra hôn mê. Họ có thể chống lại lật mi mắt, nháy mắt khi giữ mi mắt kéo lên và chuyển động mắt, đồng thời với xoay đầu, mọi dấu hiệu đều làm ta nhầm với hư hại não.

XÉT NGHIỆM TRONG HÔN MÊ

Bốn xét nghiệm hay dùng nhất để chẩn đoán trong hôn mê: phân tích máu và nước tiểu về mặt hóa-độc chất học. CT hoặc MRI, điện não đồ và khám nước não tủy (CSF).

Xét nghiệm sinh hóa máu được làm thường lệ để tìm các bệnh não do chuyển hóa, độc chất hoặc do thuốc gây nên. Lệch lạc chuyển hóa lớn nhất gặp trên lâm sàng là các lệch lạc chất điện giải, Ca, ure nitrogen huyết, glucose, và rối loạn hoạt động gan. Phân tích độc chất học có giá trị trong bất cứ trường hợp hôn mê nào không chẩn đoán rõ ràng ngay lập tức được. Tuy vậy, có thuốc ngoại lai hoặc độc tố, nhất là rượu, không bảo đảm các yếu tố khác, nhất là chấn thương đầu, có thể không góp phần vào trạng thái lâm sàng.

Khái niệm về CT bình thường là loại trừ được các tổn thương giải phẫu không phải là nguyên nhân hôn mê là một sai lầm. Nhồi máu bán cầu sớm, tổn thương nhỏ ở thân não, viêm não, cắt đứt cơ giới các axon, kết quả của chấn thương đầu kín, não không bị tràn ngập kết hợp với não chết, huyết khối ở các hang đứng dọc và u máu dưới màng cứng đều có mật độ giống như não gần kề, là những tổn thương mà CT không phát hiện được. Tuy nhiên, trong hôn mê không rõ nguyên nhân, nên làm sớm CT để đánh giá. Trong những trường hợp nguyên nhân thấy rõ trên lâm sàng, CT có giá trị xác minh và xác định mức độ lớn của tổn thương

Điện não đồ ít có giá trị của chẩn đoán trong hôn mê, trừ một vài ngoại lệ trong hôn mê do động kinh đang tiếp diễn không nhận biết trên lâm sàng, viêm não do virus herpes. và bệnh Crentzfeldt-Jacob. Tuy vậy làm điện não đồ đem lại những thông tin quan trọng về tình trạng điện-sinh lý chung của vỏ não, và những chỗ không đối xứng có thể chỉ ra các tổn thương một bên mà CT không nhìn thấy. Mức chậm cơ bản của điện não đồ là có ích để đo và theo dõi mức độ nặng của bất cứ bệnh não tỏa lan nào. Mẫu điện não đồ của "hôn mê alpha" là một loại riêng. Nó được xác định bằng hoạt động lan rộng không thay đổi từ 8-12Hz ở trên mặt, giống như nhịp alpha bình thường khi thức, song không đáp ứng với kích thích của môi trường. Hôn mê alpha là kết quả của tổn hại cầu não cao hoặc tổn hại tỏa lan vỏ não, và có tiên lượng xấu. Hôn mê do giảm tải động kinh giai đẳng, không có biểu hiện lâm sàng cũng có thể phát hiện bằng điện não đồ. Hoạt động sóng alpha bình thường trên điện não đồ cũng có thể cảnh tỉnh các nhà lâm sàng nghĩ tới hội chứng khóa kín. Ghi thế năng khêu gợi (thính giác và cảm giác thân thể) thường làm như là những phương pháp phụ trợ để chẩn đoán và theo dõi hôn mê.

Chọc cột sống hiện nay phải thận trọng hơn trước đây, bởi vì CT tránh được chảy máu bên trong não và hầu hết mọi xuất huyết dưới màng nhện. Chọc cột sống trong hôn mê để chẩn đoán viêm não-màng não được dùng hạn chế, chỉ một vài trường hợp chảy máu dưới màng nhện, và trường hợp mà CT bình thường, không rõ nguyên nhân hôn mê mới dùng.

Nếu CT bình thường hoặc không dùng được, nhưng vẫn còn nghi nhiễm khuẩn màng não hoặc chảy máu dưới màng nhện, thì khi đó nên xét nghiệm nước não tủy để tìm bạch cầu, các vi khuẩn và xét nghiệm máu. Chứng nhiễm sắc vàng được ghi nhận bằng quay ly tâm nước não tủy trong một ống lớn, rồi so sánh phần nổi ở trên với nước. Màu vàng chỉ rõ trước đó trong nước não tủy có máu, và cho phép loại trừ một chọc hút gây chấn thương. Thêm nữa, các ống đầu và cuối nên xem cặn để tìm số lượng hồng cầu để xác định được chọc hút gây chấn thương.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÔN MÊ

Trong hầu hết các trường hợp hôn mê là một phần của một vấn đề về nội khoa đã rõ ràng như uống một thứ thuốc đã biết, thiếu O_2, đột quỵ, chấn thương hoặc suy gan hay suy thận, lên danh sách đầy đủ mọi thứ bệnh gây ra hôn mê cũng chẳng ích lợi lắm, bởi vì nó chẳng giúp gì cho chẩn đoán. Về quy tắc chung thì nó cũng giúp được nhiều. Những bệnh gây hôn mê đột ngột hoặc cấp diễn là do uống thuốc hoặc một tổn thương não thể thâm-xuất huyết, chấn thương hoặc thiếu O_2. Hôn mê bán cấp xảy ra thường liên quan đến những vấn đề nội khoa hoặc thần kinh có trước, kể cả phù não thứ phát bao quanh một tổn thương có trước. Chẩn đoán hôn mê do vậy đòi hỏi phải quen với những thảm họa thông thường bên trong não. Những cái này được mô tả chi tiết hơn ở chương sau, nhưng có thể tóm tắt như sau: (1) hạch đáy và xuất huyết đồi thị (bắt đầu cấp diễn song không nhanh, nôn, rức đầu, liệt nửa người và những dấu hiệu đặc biệt ở mắt); (2) xuất huyết dưới màng nhện (bắt đầu nhanh, rức đầu nặng, cứng gáy, nôn, tổn thương dây thần kinh 3 hoặc 6, bất tỉnh thoáng qua hoặc hôn mê đột ngột ở tư thế duỗi mạnh); (3) chảy máu cầu não (bắt đầu đột ngột, đồng tử rất nhỏ, mất phản xạ vận động mắt, mất đáp ứng giác mạc, nhãn cầu bập bềnh, giữ nguyên tư thế, tăng thông khí và toát mồ hôi); (4) chảy máu tiểu não (rức đầu vùng chẩm, nôn, liệt nhẹ, nhìn chằm chằm, không đứng được); (5) huyết khối động mạch đáy (tiền triệu thần kinh hoặc các cơn ngắn báo trước, song thị, khó phát âm, nôn, vận động mắt và đáp ứng giác mạc bình thường, liệt nhẹ các chi không đối xứng). Đột quỵ thông thường nhất chính là nhồi máu của vùng động mạch não giữa, không gây hôn mê cấp diễn. Hội chứng não nước cấp diễn gây hôn mê có thể đi kèm nhiều thảm họa trong sọ, bao gồm cả xuất huyết dưới màng nhện, hoặc tổn thương làm tắc cống não ở não giữa, do chảy máu tiểu não, u hoặc kén. Nở giãn cấp diễn đối xứng cả hai não thất bên gây rức đầu và nôn. Não thất nở giãn nhiều hơn nữa dẫn tới tình trạng lơ mơ, có thể tiến triển nhanh tới hôn mê, với tư thế duỗi các chi, có dấu hiệu Babinski hai bên, đồng tử thường nhỏ (đường kính 1mm) và không phản ứng, vận động mắt-đầu theo chiều dọc bị rối loạn.

Nếu bệnh sử và khám thực thể không cho một chẩn đoán thần kinh điển hình nào, và đã loại trừ các nguyên nhân chuyển hóa hoặc thuốc, thì nên thu thập các thông tin ở CT, được ghi rõ ở bảng 21-1. Khám thần kinh vẫn là hơn hẳn, bởi vì nó cho phép khu trú các tổn thương ở một hoặc cả hai bán cầu, hoặc ở thân não (trừ các ngoại lệ đã nói ở trên). CT có ích để khu trú chẩn đoán phân biệt và bởi vì nó có tính chính xác và dùng được phổ biến, các chẩn đoán nhờ CT được liệt kê ở trong bảng. Phần lớn các nguyên nhân nội khoa của hôn mê được xác định không có CT hoặc CT bình thường.

HÔN MÊ SAU CHẤN THƯƠNG ĐẦU Chấn động là hình thái thông thường của hôn mê thoáng qua, có lẽ là do xoáy vặn các bán cầu ở chỗ tiếp giáp não giữa-não trung gian, kèm theo cắt đứt ngắn hạn chức năng RAS. Hôn mê kéo dài sau chấn thương đầu là một vấn đề phức tạp và nghiêm trọng hơn (chương sau).

CHỮA CẤP CỨU BỆNH NHÂN HÔN MÊ Mục đích tức thời của điều trị hôn mê cấp diễn là để phòng hư hại thêm nữa hệ thần kinh. Hạ huyết áp, hạ đường huyết, thiếu O_2, tăng CO_2 huyết và tăng thân nhiệt, cần được điều chỉnh mau lẹ và kiên trì. Giữ đường thông khí miệng-yết hầu thích đáng để làm thông yếu hầu cho những bệnh nhân lơ mơ đang thở bình thường.

Bảng 21-1. Cách tiếp cận để chẩn đoán phân biệt hôn mê.

I. Phản xạ thân não bình thường, không có dấu hiệu một bên.

A. Tổn thương giải phẫu bán cầu não tìm thấy

1- Não nước

2- U máu dưới màng cứng hai bên

3- Dụng giập hai bên, phù, cắt đứt axon của các bán cầu do chấn thương đầu kín, chảy máu dưới màng nhện.

B. Rối loạn hoạt động bán cầu hai bên. Không có tổn thương khối (CT bình thường).

1- Uống thuốc-độc tố (Phân tích độc chất học)

2- Bệnh não nội sinh do chuyển hóa (glucose, ammonia, Ca, tinh thẩm thấu, PO2, PCO2, ure, Na)

3- Sốc, bệnh não do tăng huyết áp

4- Viêm màng não (phân tích nước não tủy)

5-Viêm não do virus không phải herpes (phân tích nước não tủy)

6- Động kinh (điện não đồ)

7- Hội chứng Reye (ammonia, tăng áp lực trong sọ)

8- Tắc mạch máu do mỡ

9- Chảy máu dưới màng nhện với CT bình thường (phân tích nước não tủy)

10- Viêm não-tủy rải rác cấp tính (phân tích nước não tủy)

11- Viêm chất trắng não xuất huyết cấp tính

12- Bệnh Alzheimer lâu ngày và bệnh Creutzfeldt-Jacof.

II. Phản xạ thân não bình thường (có liệt hay không liệt dây thần kinh 3 ở một bên do đè ép), dấu hiệu vận động một bên (CT bất thường).

A. Tổn thương khối một bên tìm thấy

1- Chảy máu não (hạch đáy, đồi thị)

2- Nhồi máu rộng với phù não chung quanh

3- Viêm não do virus herpes (tổn thương thùy thái dương)

4- U máu dưới hoặc chung quanh màng cứng

5- U kèm theo phù

6- Áp xe não kèm theo phù

7- Viêm tiểu mạch máu kèm theo nhồi máu nhiều chỗ

8- Bệnh não do chuyển hóa chồng lên ổ tổn thương có trước (nghĩa là đột quỵ)

9- Phong huyết tuyến yên

B. Dấu hiệu không đối xứng kèm theo rối loạn tỏa lan hoạt động của bán cầu.

1- Bệnh não do chuyển hóa với các dấu hiệu không đối xứng (khám sinh hóa máu)

2- U máu dưới màng cứng cùng mật độ (chụp cắt lớp não, chụp mạch máu)

3- Xuất huyết dưới da huyết khối thiếu tiểu cầu (tiêu bản máu, đếm tiểu cầu)

4- Động kinh với động kinh từng ổ hoặc tình trạng sau động kinh (điện não đồ)

III. Phản xạ thân não bất thường nhiều mặt.

A. Tổn thương giải phẫu tìm thấy ở thân não.

1- Chảy máu cầu não, não giữa

2- Chảy máu tiểu não, u, áp xe

3- Nhồi máu tiểu não, kèm theo đè ép thân não

4- Khối ở bán cầu gây đè ép thân não hai bên lâu ngày

5- U thân não hoặc mất myelin

6- Dụng giập-chảy máu thân não do chấn thương (dấu hiệu lâm sàng, thế năng thính giác khêu gợi)

B. Rối loạn hoạt động thân não không có tổn thương khối.

1- Huyết khối động mạch đáy gây đột quỵ thân não (dấu hiệu lâm sàng, chụp mạch máu)

2- Thuốc quá liều lượng nghiêm trọng (phân tích độc chất học)

3- Viêm não-thân não

4- Migraine động mạch đáy

5- Chết não

Chỉ định đặt ống nội khí quản nếu thực sự ngừng thở, giảm thông khí hoặc nôn, hoặc bệnh nhân có khả năng hít vào. Cần thông khí cơ giới nếu bệnh nhân ngừng thở hoặc kém thông khí, hoặc nếu có khối u trong sọ và giảm CO_2 huyết thì cần phải chữa. Truyền tĩnh mạch naloxon và dextrose nếu

thuốc ngủ quá liều hoặc hạ đường huyết, là những khả năng xa. Thường thường cho vitamin B_1 lẫn với glucose để đề phòng bệnh não Wernick nặng thêm. Tĩnh mạch của những người lạm dụng thuốc có thể khó đặt ống thông, khi đó nên cho tiêm naloxon vào dưới lưỡi qua một kim nhỏ. Trường hợp nghi huyết khối ở đáy với thiếu máu cục bộ thân não, thì cho tiêm tĩnh mạch heparin sau khi làm CT, nên nhớ rằng xuất huyết tiểu não và cầu não có phần giống với hội chứng tắc ở đáy; Physostigmin do thầy thuốc có kinh nghiệm dùng có theo dõi cẩn thận, có thể làm thức tỉnh bệnh nhân dùng thuốc chống tiết cholin quá liều lượng, song nhiều thầy thuốc cho rằng chỉ được biện minh nếu có vấn đề loạn nhịp tim. Truyền dịch tĩnh mạch phải theo dõi cẩn thận trong bất cứ bệnh thần kinh nặng cấp tính nào, bởi vì tiềm năng làm tăng thêm phù não. Không được đánh giá thấp tổn thương ở cổ, nhất là trước khi thử làm thao tác mắt-đầu. Rức đầu kèm theo sốt và dấu hiệu màng não là chỉ định cần khám nước não tủy để chẩn đoán viêm màng não, phải *chọc tủy sống ngay trong khi chờ đợi làm CT.*

Đồng tử nở giãn thường chỉ rõ có đè ép não giữa thứ phát bởi một khối bán cầu và cần phải làm giảm ngay lập tức áp lực trong sọ. Truyền dịch tĩnh mạch chậm hết sức để giữ huyết áp. Sau đó điều trị tăng thông khí để giữ PCO_2 động mạch từ 28 đến 32 mm/Hg. Diều này tác động làm giảm nhanh áp lực trong sọ, song tác dụng làm lợi ít khi kéo dài quá hai giờ. Chữa tăng thẩm thấu bằng mannitol có thể đồng thời với tăng thông khí trong những trường hợp tới hạn, song tác dụng của nó không thấy rõ trong nhiều phút. Thường tốt nhất là cho mannitol trước khi thử đặt ống nội khí quản cho một bệnh nhân nghi có thoát vị làm trở ngại. Có thể phải chọc não thất để làm giảm áp lực của ngăn trong sọ, lấy bớt nước não tủy nếu các biện pháp nội khoa thất bại. Thực tế, mọi bệnh nhân sống được để đến phòng cấp cứu có thể được bảo vệ não khỏi bị hư hại thêm bằng những biện pháp này cho đến khi có thể điều trị dứt khoát. Dùng thuốc ngủ liều cao ngay sau khi ngừng tim qua các nghiên cứu lâm sàng thấy không có lợi, tuy có thể giúp ích làm giảm áp lực trong sọ cấp thời trong những hoàn cảnh đặc biệt.

CHẾT NÃO Chết não là do ngừng hoàn toàn dòng máu não và nhồi máu toàn bộ não ở giai đoạn mà các chức năng tim mạch và hô hấp vẫn còn, nhưng sau này cần phải hồi phục nhân tạo. Đây là kiểu duy nhất mất chức năng não không thể thay đổi mà luật pháp thừa nhận là chết. Người ta đã đưa ra nhiều tập hợp tiêu chuẩn đại khái tương đương nhau để chẩn đoán chết não, và điều chủ yếu là gắn vào những tiêu chuẩn được tán thành và công nhận tại từng vùng như một mẫu chuẩn thực hành. Các tiêu chuẩn lý tưởng là những tiêu chuẩn đơn giản và tiến hành bên giường bệnh, cho phép chẩn đoán không bị nhầm. Vỏ não bị phá hủy rộng thường thấy rõ trên điện não đồ đẳng điện và không đáp ứng với môi trường, hư hại não giữa thể hiện bằng đồng tử không phản ứng với ánh sáng, hư hại cầu não, không có phản xạ mắt tiền đình và giác mạc, và rối loạn chức năng tủy bởi ngừng thở. Sự quan sát trong một thời gian thường thường từ 6 đến 24 giờ là nên làm, điều đó chứng tỏ trạng thái này là đúng. Đồng tử không cần giãn hoàn toàn nhưng không co. Không có các phản xạ lưng cũng không cần thiết bởi vì cột lưng vẫn còn hoạt động trong nhiều trường hợp. Luôn luôn phải loại trừ khả năng suy sụp nặng hệ thần kinh do thuốc, hoặc hạ nhiệt.

Chứng minh sự ngừng thở thường thường đòi hỏi PCO_2 phải khá cao để kích thích thở. Có thể thực hiện biện pháp này an toàn cho hầu hết bệnh nhân bằng cách bỏ máy thở nhân tạo và bơm O_2 qua ống nội khí quản nối với một nguồn cung cấp O_2. Ở những bệnh nhân đã chết não, trương lực CO_2 tăng lên khoảng 2mm/Hg/1 phút trong lúc ngừng thở. Sau một khoảng thời gian thích hợp PCO_2 trong động mạch ít nhất phải trên 50mm/Hg (đã có gợi ý mức cao hơn) để cho test có ứng nghiệm. Tổn thương ở hố lớn sau đè vào thân não, các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh và hạ nhiệt sâu, có thể có giả vờ chết não, song cộng thêm vào các ghi nhận đã được thừa nhận để chẩn đoán sẽ tránh được những sai lầm này. Chụp cắt lớp não hoặc chụp động mạch não có thể dùng để chứng minh không có dòng máu não khi chết não. Các kỹ thuật này có hiệu lực nhanh song thường nặng nề và đắt tiền, và không có liên hệ rộng rãi với bệnh lý.

Không có áp lực ngầm phải chẩn đoán chết não, trừ phi khi ghép cơ quan hoặc cung cấp tài nguyên khó khăn (chữa tăng cường).

Mặc dù hoàn toàn hợp lý là cất máy thở nhân tạo đi khi bệnh nhân đã chết não, sau khi giải thích riêng cho gia đình, nhưng không bắt buộc phải làm như thế và một số thầy thuốc lại thích chờ mất tim

mạch, thì không tránh khỏi tiếp theo chết não nếu bỏ hoàn toàn sự giúp đỡ y học, thường thường trong vòng một tuần.

TIÊN LƯỢNG CỦA HÔN MÊ.

Việc quan tâm dự đoán kết quả của hôn mê hướng về cung cấp các tài nguyên y học, và giới hạn sự giúp đỡ cho những trường hợp không còn hy vọng. Để xác định ngày giờ, thì không có tập hợp các dấu hiệu lâm sàng nào, trừ dấu hiệu chết não, bảo đảm dự đoán kết quả của hôn mê. Trẻ em và người trẻ có thể có những dấu hiệu lâm sàng báo điềm xấu như phản xạ thân não bất thường, nhưng vẫn khỏi. Cho nên mọi dấu hiệu để tiên lượng chỉ nên coi là những chỉ dẫn xấp xỉ, và những xét đoán y học phải kiềm chế thận trọng, dựa vào các yếu tố khác như tuổi, bệnh nằm bên dưới, bệnh nội khoa toàn thân và những mong muốn mà bệnh nhân bộc lộ trước đó. Trong một cố gắng thu thập các thông tin dự báo trên một số lượng lớn bệnh nhân có tổn thương ở đầu, người ta đã lập ra một hệ thống cho điểm "thang hôn mê", có giá trị đoán trước, theo kinh nghiệm trong những trường hợp chấn thương não (xem chương sau). Những điểm cao bao gồm tỷ lệ chết của 95% ở những bệnh nhân mà phản ứng đồng tử hoặc vận động phản xạ mắt không có sau 6 giờ khi bắt đầu hôn mê; và 91% nếu đồng tử không phản ứng sau 24 giờ (trong đó có 4% khỏi, tốt).

Tiên lượng hôn mê không do chấn thương khó hơn bởi vì các bệnh kết hợp không thuần nhất. Những dấu hiệu bất lợi ở những giờ đầu sau khi vào viện đã được báo cáo là không có phản ứng đồng tử ở bên nào cả, không có phản xạ giác mạc hoặc không có đáp ứng mắt-tiền đình. Một ngày sau khi bắt đầu hôn mê, những dấu hiệu nói trên, cộng với nhắm mắt và không có trương lực cơ sẽ báo trước là chết hoặc tàn phế nặng, và 3 ngày sau, các dấu hiệu đó sẽ làm tăng thêm dự báo kết quả xấu. Ở nhiều bệnh nhân, việc kết hợp cụ thể các dấu hiệu báo trước có thể không làm được nên "thang hôn mê" mất giá trị. Dựa vào các thế năng khêu gợi thì gần đây đã tỏ ra giúp ích cho việc tiên lượng ở những bệnh nhân bị tổn thương ở đầu và sau khi ngừng tim. Không có thế năng khêu gợi của vỏ não hai bên về cảm giác thân thể thì chứng tỏ sẽ chết hoặc có một trạng thái thực vật trong hầu hết các trường hợp. Khôn ngoan hơn hết là hỗ trợ đầy đủ cho mọi bệnh nhân trừ những người nào mà các dấu hiệu rõ ràng gợi lên một kết quả xấu hoàn toàn. Các thầy thuốc thực hành tỏ ra ít miễn cưỡng hơn khi ngừng hồi sức những bệnh nhân chết não, vì dự đoán trở nên đáng tin cậy hơn và khả năng cũng hạn chế hơn.

22. CÁC RỐI LOẠN VỀ LỜI NÓI VÀ NGÔN NGỮ

Ngôn ngữ và lời nói là chức năng cả đối với giao lưu xã hội và đời sống tinh thần. Khi bị rối loạn là do hậu quả của bệnh não, sự mất mát vượt quá mức của mù, điếc hoặc ở mức độ nặng.

Các từ của *lời nói* và *ngôn ngữ* thuộc về những hoạt động phức tạp của não nhưng chưa được hiểu rõ. Hai từ này không đồng nghĩa.

Lời nói bao hàm thực thi các kỹ năng học được của các hệ thống phát âm, tay, thính giác và thị giác trong giao tiếp. Những kỹ năng này bao gồm phát âm các từ, những thay đổi trọng âm, diễn cảm và âm điệu, sản sinh các dấu hiệu đồ thị trong định hướng không gian được chấp nhận, vùng riêng biệt của thính giác lời nói nói ra và phân loại như đối với người nói; vùng riêng biệt của thị giác lời viết ra hoặc in ra; các mẫu tìm bằng thị giác bao gồm việc thử đọc một bài viết, và dùng những hành vi khác ít cụ thể hóa hơn; suy giảm các kỹ năng này làm ngăn cản giao tiếp, ngoài rối loạn riêng trong việc sử dụng ngôn ngữ, khi còn nguyên vẹn, các kỹ năng này chỉ đủ để giao tiếp cơ bản, như giao tiếp giữa hai người không nói cùng thứ tiếng.

Ngôn ngữ có ý nghĩa rộng hơn và thuộc về sự chọn lọc và sắp xếp trật tự thành một loạt những từ của một người theo các quy tắc cho phép một người dùng các thể thức lời nói, để thay đổi hành vi của người khác và để biểu đạt hoạt động của não, nhưng chưa được hiểu rõ mà ta gọi là *tư duy*. Rối loạn sử dụng ngôn ngữ thường thường đi kèm rối loạn lời nói do rối loạn hoạt động não, gọi là *mất nói*, hoặc đúng hơn là *vụng nói*.

TÍNH TRỘI CỦA NÃO VÀ QUAN HỆ CỦA NÓ VỚI LỜI NÓI VÀ THUẬN TAY

Mặt trội được suy ra từ chỗ mắt, tay, hoặc chân được ưa chọn hơn để làm những động tác phức tạp, rắc rối. Sự ưa thích đó ở những người này hoàn toàn

hơn những người khác. Lý do ưa dùng tay, chân hoặc mắt tùy thuộc những yếu tố di truyền, giải phẫu và một phần học được. Có trên 90% số người thuận tay phải. Thuận tay trái có thể là di truyền hoặc là kết quả của bệnh ở bán cầu trái khi còn nhỏ. Thuận tay và tính trội của não có thể không phát triển được ở một số người và một số gia đình.

Có sự khác nhau về giải phẫu và các bán cầu trội và ẩn (không trội). Mặt phẳng thái dương, một phần của vùng ngôn ngữ Wernick lớn hơn ở bán cầu trái của những người thuận tay phải. Nhiều trẻ em có thay đổi khi còn nhỏ tuổi từ tay trái sang tay phải (xoắn trái thay đổi), bởi vì thuận tay trái là một tổn thiệt trong thế giới thuận tay phải. Rối loạn ngôn ngữ phát sinh hầu hết ở những người thuận tay phải khi hư hại não một bên, ảnh hưởng đến bán cầu trái. Tổn thương ở bán cầu trái cũng giải thích được hầu hết các rối loạn ngôn ngữ ở người thuận tay trái, ngụ ý rằng tính trội của não có thể khác nhau đối với những chức năng khác nhau.

RỐI LOẠN NGÔN NGỮ TRONG THỰC HÀNH Y HỌC

Có thể chia các rối loạn ngôn ngữ thành 4 loại:

1- *Mất nói*: là tình trạng mất ít nhiều đặc biệt sự sản xuất hoặc hiểu lời nói và ngôn ngữ do một tổn thương não mắc phải. Từ có giới hạn hơn và thường được dùng là *vụng nói*.

2. *Khó phát âm*: là một khuyết tật cấu âm. Khuyết tật này là những rối loạn vận động thuần tủy ở các cơ của cấu âm, trong khi các chức năng tâm trí vẫn nguyên vẹn, có thể do liệt nhẽo hoặc liệt cứng, cứng đờ, co rít lặp đi lặp lại (nói lắp bắp) hoặc thất điều.

3. *Mất tiếng* hoặc *phát âm khó*: là mất tiếng nói do bệnh ở thanh quản hoặc do sự phân bố thần kinh của thanh quản.

4. *Những rối loạn ngôn ngữ xảy ra* cùng với những bệnh gây mê sảng và điên loạn (xem chương 23). Ít khi mất lời nói và ngôn ngữ bị rối loạn là một phần của rối loạn chung các chức năng não.

MẤT NÓI HOẶC VỤNG NÓI Thành một định hướng chung, hầu hết tổn thương dẫn tới mất nói xảy ra ở vùng chung quanh rãnh sylvius (trán, thái dương, và đỉnh) của bán cầu não trội, nghĩa là phía bên trái của những người thuận tay phải. Vị trí giải phẫu của tổn thương thường có đặc điểm trên CT hoặc chụp vang dội từ (MRI).

Bệnh của chất xám trên mặt não gây ra suy giảm có ý nghĩa nhiều hơn so với u giới hạn ở chất trắng, khu trú rộng ở chất trắng thường thường phải có kích thước lớn thì mới gây suy giảm lời nói hoặc ngôn ngữ. Nhồi máu hoặc tổn thương của chấn thương với đường kính 1cm hoặc nhiều hơn thường kết hợp với suy giảm chóng hết, nhạt dần về mặt chức năng trong vòng vài tuần hoặc vài tháng.

Suy giảm do các tổn thương cấp diễn thường dễ chứng minh nhất ở giai đoạn cấp tính. Tình trạng tốt lên sau vài tuần đến vài tháng trong mọi trường hợp, trừ phi có tổn thương lớn ở mạch máu, các u đang tiến triển. Địa điểm có ý nghĩa hơn là kích thước của tổn thương; địa điểm quyết định các đặc điểm định tính của tổn thất, còn kích thước quyết định mức độ nặng của hội chứng. Hơn nữa, suy giảm chức năng lời nói nổi bật hơn trong các tổn thương nhỏ, trong khi những rối loạn ngôn ngữ lớn chồng lên rối loạn lời nói trong các tổn thương lớn.

Tổn thương ở trước rãnh sylvius chủ yếu làm rối loạn các động tác nói, tuần tự từ chứng câm, đến cấu âm lệch lạc, đến chuyển tiếp rối loạn từ âm tiết này sang âm tiết khác, đến đặt câu bất thường, diễn cảm và âm điệu. Những tổn thương ở sau hơn thường gây để lưỡi, môi và các cấu trúc khác ở miệng hầu sai vị trí, kèm theo sai sót do một số âm tiết đi trước xảy ra ngoài chuyển đoạn. Tổn thương chung quanh khe sylvius sau bao gồm thùy thái dương trên và hồi não thính giác của nó, biểu hiện bằng hiểu lung tung các lời nói, kết quả là không nhắc lại được các câu nói.

Suy giảm ngôn ngữ chồng lên rối loạn lời nói ít liên quan hơn với bệnh lý giải phẫu. Theo các nhận xét giải phẫu bệnh lý có thể tách riêng các các rối loạn ngôn ngữ thành 2 nhóm lớn. Những tổn thương rộng ở trước bao gồm phần lớn nắp trán (vùng nằm phía trên thùy đảo) và bản thân thùy đảo đưa đến mất ngữ pháp, câu nói hết sức rút ngắn, hầu hết từ nhỏ đều không có và giữ lại những từ phục vụ chủ yếu chức năng vị ngữ, thán ngữ hoặc danh từ. Bệnh nhân còn có thể nói "hi" ; "no" ; "hello", hoặc dùng những danh từ đơn giản như là: bóng, đỉnh, khóa. Tổn thương lớn sau rãnh sylvius hầu hết chỉ rõ cái ngược lại, với những yếu tố nói đơn giản, bỏ hoặc thay thế trong đó câu trả lời mong muốn chỉ ước chừng (loạn nói). Loạn nói có thể phát âm sai (loạn nói chữ), hoặc chọn từ sai (loạn lời nói). Loạn nói lời có thể gần đúng từ mong muốn có âm tương tự hoặc vần

tương tự (loạn lời nói hình thức) như "stock" thay cho "stop", hoặc có nghĩa tương tự (loạn lời nói ngữ nghĩa) như "slow" thay cho "stop". Rối loạn kiểu ngôn ngữ cả lời thính giác và thị giác xảy ra trong cả hai loại loạn nói lớn.

Những tổn thương ở xa vùng sylvius hoặc không gây rối loạn các khả năng giao tiếp của người, hoặc chỉ làm chúng thay đổi một cách thứ phát. Một ví dụ là tổn thương các thùy trán trước, đặc biệt phần giữa và phần hố mắt làm rối loạn mọi hoạt động vận động và thường đưa đến thiếu chú ý và đáp ứng (mất ý chí). Gần với trạng thái câm không vận động (xem chương 21).

Lời nói vắn tắt, nghĩ lâu giữa các câu, không có khả năng độc thoại và kể chuyện. Tổn thương rộng ở thùy chẩm làm rối loạn đọc, giảm sử dụng mọi kích thích thị giác và từ vựng.

Tổn thương đồi thị và não sâu làm mất tỉnh táo và gây ra các trạng thái dao động hoặc lơ đãng, mất phương hướng, do đó làm vỡ các từ (dùng từ mới), các câu, và nói dài, không kìm chế được (chứng nói nhiều). Kích thích mạnh để làm tăng nhất thời mức nhận thức và tỉnh táo, cho thấy những bệnh nhân này có cơ chế ngôn ngữ nguyên vẹn.

Bán cầu không trội cung cấp cơ chất cho nhiều kiểu hành vi, đáp ứng vận động bắt chước, lường trước về mặt xã hội (cười, bắt tay, phản ứng khiêm tốn) và tự chăm sóc (tắm rửa và ăn uống); tránh ứng xử với kích thích độc hại, khả năng so sánh chéo bằng thị giác khi chỉ có những chữ đơn giản và tranh ảnh. Do đó, các thử nghiệm khêu gợi những ứng xử này không giúp gì cho chức năng của bán cầu trội đối với ngôn ngữ.

Tổn thương vùng trán (vận động) thường gây ra những hội chứng độc lập tổn thương các vùng sau (cảm giác); vụng nói có thể phân loại thành vận động (Broca) hoặc cảm giác (Wernick), và có thể cụ thể hóa hơn nữa là khu trú dưới vỏ, vỏ và qua vỏ. Tổn thương dưới vỏ cắt đứt các phóng chiếu ly tâm hoặc hướng tâm của "trung tâm" vỏ não; tổn thương vỏ não bao gồm chính các trung tâm; tổn thương qua vỏ tách riêng các trung tâm với nhau, là một loại "mất nói dẫn truyền", hoặc với các vùng khác của não liên quan đến lời nói. Những khái niệm cơ bản này cho ta một cái khung có ích để phân loại các chứng mất nói, nhưng không phải là những hướng dẫn thích đáng để tìm vị trí và kích thước của tổn thương

CÁC KIỂU MẤT NÓI. Rối loạn lời nói và ngôn ngữ có thể là kết quả của nhiều loại bất thường. Việc phân loại dựa trên dạng trội, cơ sở dự đoán sinh lý và tâm lý, giải phẫu học của các bệnh nằm bên dưới. Phân loại trình bày ở đây dựa trên định khu giải phẫu và lâm sàng (xem bảng 22-1). Về tiên lượng thì có ích để quản lý, đặc biệt là để chọn các biện pháp điều chỉnh trong trị liệu.

Cũng có thể phân loại mất nói theo mức độ nặng gây cản trở sản sinh lời nói và dòng nói. Mất nói lưu loát có đặc điểm là nói các âm tốt, nhiều điệu và dòng cơ bản bình thường, mặc dù không có ý nghĩa ngôn ngữ. Mất nói không lưu loát, có đặc điểm là chậm, cấu âm câu và cấu từ không đúng. Tổn thương thường thùy trán trội.

Mất nói hoàn toàn Ở đây tổn thương gây ra phá hủy một phần lớn các vùng nói và ngôn ngữ của đại bán cầu não, gây suy giảm mất nói tối đa, và ít có cơ hội tốt lên của bất cứ hội chứng mất nói nào. Nhồi máu do tắc động mạch não trái trong và giữa là nguyên nhân hoặc xuất huyết rộng, u lớn, hoặc chấn thương là trách nhiệm. Trong những trường hợp hiếm, khởi nhanh nguyên nhân chủ yếu là thiếu máu cục bộ thoáng qua do cục tắc vỡ ra, phù sau chấn thương và liệt sau cơn giật, hiếm khi gặp sốt cao, nhiễm khuẩn hoặc giảm Na huyết có thể gây thoáng qua một tái phát nhất thời mất nói do một tổn thương cũ.

Hầu hết bệnh nhân mất nói hoàn toàn có thể nói được một ít từ, họ không viết hoặc không đọc được, chỉ hiểu một ít từ và câu nói của những người khác. Những dấu hiệu có liên quan bao gồm liệt nửa người bên phải, tê nửa người và bán manh đồng danh. Tình trạng ý thức có thể thay đổi từ tỉnh táo hoàn toàn đến bán hôn mê. Bệnh nhân tỉnh táo có thể tham gia các cử chỉ thông thường như chào hỏi, có thể tỏ ra khiêm tốn và phản ứng né tránh, có thể tự chăm sóc mình. Sự xuất hiện sớm các từ phát âm rập khuôn rõ ràng như "hi" và yes" thường là những dấu hiệu khích lệ sai, chúng có thể phản ánh chắc năng thoát ức chế của bán cầu phải. Với thời gian có thể thấy mức độ hiểu lời nói, và có thể nói được một ít từ.

MẤT NÓI BROCA (MẤT NÓI VẬN ĐỘNG LỚN)

Từ này dùng để chỉ một hội chứng phức hợp mô tả sự thất bại về các mặt vận động nói và viết, kèm

Bảng 22-1. Phân loại các rối loạn mất nói

	Khu trú giải phẫu	Biểu hiện lâm sàng	Nguyên nhân	Triệu chứng lâm sàng kết hợp
NHỮNG HỘI CHỨNG LỚN				
Mất nói toàn bộ	Tổn thương rộng ở thùy trán đỉnh và thái dương trên trội	Mới nói tối thiểu, mất nói không lưu loát, kém hiểu ngôn ngữ nói và viết	Nhồi máu trong các nhánh của động mạch cảnh trong hoặc động mạch não giữa; chấn thương, u.	Liệt nửa người bên đối diện mất cảm giác bên nửa người, bán manh
Mất nói Broca	Tổn thương vỏ và dưới vỏ vùng trán và trước trán	Mất nói không lưu loát, câu nói mất ngữ pháp; cấu âm kém, không thành câu; có thể câm	Nhồi máu trong các nhánh của cành trán trên động mạch não giữa, xuất huyết, u.	Liệt nhẹ bên đối diện, mất cảm giác nhẹ hoặc không có cảm giác, không rối loạn thị trường; khó vận hành miệng. Khó nói do vỏ não, viết bị rối loạn nặng
Mất nói Wernick (mất nói trung ương hoặc cảm giác)	Các cấu trúc sau rãnh sylvius của thùy đỉnh và thùy thái dương	Nói không trôi chảy; hoàn toàn không hiểu lời nói; không đọc được hoặc nhắc lại các âm và chữ; mù đọc; không viết được, loạn nói chung.	Nhồi máu, các nhánh phần dưới của động mạch não giữa; u, viêm não do herpes simplex	Suy giảm cảm giác thùy đỉnh, bán manh; không có rối loạn vận động
NHỮNG HỘI CHỨNG MẤT NÓI TRUNG ƯƠNG NHỎ				
Mất nói dẫn truyền	Bờ trên rãnh sylvius, tiểu thùy đỉnh dưới	Loạn nói; khó nhắc lại lời và đọc to; hiểu biết suy giảm, hiểu thích đáng lời nói và chữ viết.	Tắc nhánh sau động mạch não giữa	Tê nửa người bên đối diện hoặc bán manh đồng danh, rung giật nhãn cầu bất thường.

Chủ yếu thính giác (điếc từ thuần túy)	Tổn thương hồi não thái dương trên	Nghe hiểu bị rối loạn; không nhắc lại được một câu hoặc viết được một câu chính tả	Nhồi máu, u, áp xe	Ít khi điếc
Chủ yếu thị giác (vụng đọc cùng với vụng viết).	Tổn thương đỉnh-chẩm	Ngôn ngữ nhìn bị nhiều hơn nghe, không thể viết hoặc đọc	Nhối máu, u, xuất huyết thùy não	Bán manh

NHỮNG HỘI CHỨNG KHÁC

Mù từ thuần túy.	Vỏ não chẩm-thể vân, vỏ não gần kề và thể chai sau (splenium)	Ngôn ngữ nói và viết bình thường, không đọc được.	Nhồi máu các nhánh động mạch não sau, u, chảy máu thùy não.	Bán manh
Các khu vực lời nói bị tách riêng	Nhồi máu, thiếu máu cục bộ ở vùng giáp ranh giữa các nhánh của động mạch não trước, giữa và sau.	Nói như vẹt; nói lắp	Hạ huyết áp nhất loạt hoặc thiếu oxy, ngừng tim	Kém tỉnh táo và kém đáp ứng; hai chân yếu
Quên - mất nói	Tổn thương sâu thùy thái dương, hồi cá ngựa và cạnh cá ngựa	Không nhớ tên các vật hoặc các phần của vật, khó nhớ cái mới	U, bệnh Alzheimer Nhồi máu các nhánh động mạch não sau; viêm não do herpes simplex	Mất vận hành; điên loạn; không có bất thường về vận động và cảm giác; khuyết thị trường ở phần tư góc trên

theo mất ngữ pháp và rối loạn ít nhiều về hiểu biết ngôn ngữ. Tuy trước đây người ta cho là do tổn thương hạn chế ở hồi não trán dưới (vùng Broca), hội chứng này là kết quả của một tổn thương lớn hơn bao gồm các cấu trúc vỏ não và dưới dọc rãnh sylvius trên và thùy trán, thùy đảo. Vùng này khó nhìn rõ trên CT bởi vì sự hao hụt mô có vẻ lẫn vào rãnh sylvius.

Hội chứng này hầu hết do tắc các nhánh trên của động mạch não giữa trái, chảy máu nhiều do tăng áp ở nhân vỏ hến, u hoặc áp xe lớn ở thùy trái, tổn thương di căn , u máu dưới màng cứng, nguyên nhân viêm não ít gặp hơn.

Tổn thương nhỏ hơn so với tổn thương gây ra mất nói hoàn toàn và thường bao hàm vùng giác-động Rolando, gây ra tê nửa người dai dẳng đi kèm và hội chứng cảm giác nửa người. Mới đầu thấy lệch mắt cùng bên thoáng qua do nhồi máu thùy trán.

Ở giai đoạn cấp tính, toàn bộ cơ chế ngôn ngữ bất động và chứng câm không tự lực, không giao tiếp và bệnh nhân không hiểu, có hội chứng mất nói hoàn toàn, bằng những phương pháp hiện nay, không thể phân biệt với nhồi máu toàn bộ vùng của động mạch não giữa trái. Trong vòng hàng tuần cho đến hàng năm, rối loạn hiểu dịu đi phần nào song vẫn phát hiện được bằng thử nghiệm đúng thủ tục. Hiểu tốt hơn so với nói và viết, để lại hội chứng phù hợp với mất nói vận động truyền thống.

Trong một thời gian, mặc dù hiểu được tiếng nói và có thể đọc được những mệnh lệnh thông thường, mất vận hành bộ máy lưỡi và miệng - hầu làm chậm các cố gắng làm những vận độngcó mục đích hoặc chỉ huy. Bắt chước những vận động của người khám có thể làm tốt hơn là thực thi các động tác theo mệnh lệnh, và các động tác tự mình đặt ra thường bình thường, tuy không phải lúc nào cũng vậy. Một số câu rập khuôn và đơn giản hoặc câu chửi rủa thốt ra dễ hơn như "hi", "good morning" "how are you?", các từ trong dân ca có thể hát hết sức hay. Cố gắng của bệnh nhân để nói và diễn cảm trên nét mặt gợi lên họ hiểu những cái vớ vẩn và sai sót của mình, và thường thường kèm theo bực bội và thất vọng.

Khi bệnh khá lên, đặc biệt ở hình thái nhẹ như mất nói vận động, bệnh nhân có thể nói to tới mức nào đó. Các từ nói lên chậm và khó nhọc. Cấu âm và cấu điệu của lời nói bị rối loạn. Nói không lưu loát có dạng trọng âm không đúng, nhấn mạnh một vài âm tiết, đặt câu sai một loạt và sai tốc độ của các đoạn từ, thậm chí các câu thốt ra có tính chất nói lắp. Lời nói rời rạc và chủ yếu gồm các danh từ, ngoại động từ và nhiều tính từ quan trọng; nhiều từ nhỏ (quán từ, giới từ, liên từ) bị gạt bỏ làm cho lời nói mất ngữ pháp và có tính chất như điện báo. Còn giữ được các danh từ cho phép bệnh nhân giao tiếp mặc dù có những khó khăn cơ học và ngôn ngữ lớn. Một khi đã thiết lập, các cản trở lời nói này tồn tại dai dẳng, và chỉ khá lên chút ít mặc dù phải chữa nhiều năm.

Hầu hết bệnh nhân bị mất nói Broca có rối loạn viết nặng tương ứng. Nếu tay phải liệt, cũng không thể viết bằng tay trái; nếu tay còn vận động được, cũng hoàn toàn không thể viết ra những mệnh lệnh hoặc trả lời những câu hỏi, cũng như nói lên. Viết chính tả bị rối loạn nặng, mặc dù có thể chép lại các chữ và từ. Tuy vậy, khi thử nghiệm cẩn thận, thấy giao tiếp bằng viết tốt hơn nói, gợi lên một sự độc lập nào đó giữa hai động tác này, như là một phương tiện truyền bá ngôn ngữ.

Mất nói vận động nhẹ Những tổn thương thành ổ giới hạn hơn dọc theo nắp trước và trên rãnh sylvius và thùy đảo gây ra những tác dụng rất kín đáo đến chế biến cơ giới lời nói. Điểm quan trọng của mất nói vận động nhỏ là trước hết nó giống với mất nói vận động lớn, trừ phi hiểu được lời nói và chữ viết. Tiên lượng khỏi sớm hoàn toàn là tuyệt vời. Thực ra, không có *một ổ tổn thương nào trong số này gây ra suy giảm có ý nghĩa hoặc kéo dài trong việc sử dụng ngôn ngữ*. Tuy vậy, ở giai đoạn cấp tính, một người nghe có kinh nghiệm có thể phát hiện dễ dàng mẫu sai lầm trong lời nói và qua đó, vạch ra bản chất của sự khó khăn trong giao tiếp của bệnh nhân, người này sẽ nhận rõ và mất tinh thần vì sự suy giảm đó.

Tác dụng của lời nói hoặc ổ tổn thương có những hình thái nặng. *Nhồi máu vùng Broca* bao gồm vỏ não thấp trước vận động kề với vỏ não vận động của miệng-hầu, thanh hầu và bộ máy hô hấp; nhồi máu cắt đứt các vận động khéo léo của các nhóm cơ này và rối loạn vận hành sau đó trong lời nói, có hình thái chuyển tiếp bị rối loạn giữa các âm tiết và từ, và cắt đứt diễn cảm âm điệu của câu. Chỉ riêng một vùng này bị liên lụy thôi thì không đủ để gây ra hội chứng lớn thuộc về mất nói Broca... *Nhồi máu vùng Rolando* bao gồm bản thân vỏ não

giác-động, hoặc hội chứng mất diễn cảm âm điệu câu xảy ra, hoặc lời nói cấu âm kém và nói nhỏ, trong khi tính chất mũi của giọng nói cho thấy liệt nhẹ bệ cơ mũi-hầu. *Nhồi máu sau trung tâm, đỉnh trước* thường nhầm với định vị của xoang miệng cho những âm cá biệt âm tiết, và toàn bộ từ. Đặc điểm nghe những lời thốt ra thường bị méo mó do vị trí sai của xoang miệng và đập vào tai vì loạn nói chữ.

Bởi dễ gây ra trong các thử nghiệm nhắc lại, đọc to và xảy ra khi nói chuyện, cho nên bệnh nhân dễ quy nhầm là bị mất nói "dẫn truyền".

Tổn thương ở các phần bên của thùy trán trội, trừ vùng Broca, cũng có thể gây ra một rối loạn mất nói. Thường thường đầu ra của lời nói giảm và không lưu loát; nghe hiểu vẫn còn nguyên. Nhắc lại được các từ nói của người khám. Điều kiện này gọi là *mất nói vận động qua vỏ não*. Cần phân biệt với một bệnh có liên quan chặt chẽ, trong đó lời nói tự phát không có (chứng câm), và mọi hoạt động vận động đều giảm (bất động). Cái thiếu là xung động nói và vận động. Tổn thương gây ra lan rộng hơn ở phần giữa của thùy trán, vùng vận động bổ sung và hồi não bó khuy.

Hầu hết các ổ tổn thương này đều do tắc các nhánh tiếp theo của phần trên động mạch não giữa. Các tổn thương sâu hơn, rộng hơn hoặc tắc lớn bao gồm thân của phần trên, có thể gây ra nhiều kiểu suy giảm trên một bệnh nhân, làm cho những khác nhau cá biệt kém rõ ràng hơn là lẫn lộn với hội chứng mất nói Broca. Liệt nhẹ mặt, lưỡi và đôi khi tay và rối loạn vận hành ý nghĩ-vận động của mặt, và các chi bên trái không trội thường đi kèm với rối loạn nói. Hầu hết các hội chứng này rút lui trong vòng mấy tuần hoặc mấy tháng.

Mất nói Wernick (mất nói cảm giác hoặc trung tâm lớn) Từ này bao gồm một loạt hội chứng xuất hiện do những tổn thương các cấu trúc sau rãnh sylvius hoặc các vùng thái dương sau, đỉnh và chẩm do phần dưới của động mạch não giữa cung cấp máu. Toàn bộ sự sắp xếp của ứng xử ngôn ngữ bị cắt đứt. Khi giới hạn ở thùy trán, rối loạn chủ yếu rõ ràng nhất trong các nhiệm vụ ngôn ngữ bao gồm từ nghe, và khi lan sang cả thùy đỉnh và chẩm trong từ nhìn.

Cố gắng nói và viết trong giao tiếp cũng như nghe hiểu và nhìn hiểu đều bị ảnh hưởng, cho nên gọi sự kết hợp đó là *mất nói trung tâm*. Từ *mất nói cảm giác* trước đây dùng để nhấn mạnh sự trái ngược với mất nói vận động (Broca). Thay thế cho cấu âm khó khăn, chuyển tiếp sai, nói không có âm điệu, và tập trung không cân đối các dạng ngữ pháp là đặc điểm của mất nói Broca. Lời nói trong mất nói Wernick lưu loát, do đó có tên là *mất nói lưu loát*.

Trong những trường hợp bệnh nhân thốt ra một loạt những âm tiết khó hiểu, về những dấu hiệu không đọc được trên một trang thử viết, không thể nhắc lại nói to hoặc chép đúng đắn, tuy có nhìn hẳn hoi và xem viết thử của người khám, và giao tiếp bằng lời hoàn toàn không quen, như là một ngoại ngữ vậy. Trong trường hợp ít nặng hơn, bệnh nhân có thể nhắc lại to và chép lại, nhưng đọc lại từ nghe sai hoặc chép các từ một cách mù quáng, bắt chước cách viết của người khám, giống như không quen các từ làm thử nghiệm.

Rối loạn ngôn ngữ không chỉ đơn thuần phản ánh rối loạn nghe và nhìn. Ở trường hợp nhẹ nhất, suy giảm có thể biểu hiện bằng hiểu nhầm từ và sử dụng từ. Bệnh nhân có thể chọn từ gần đúng với câu trả lời mong muốn, các từ thường thường thuộc về cùng lớp chức năng (nghĩa là bò cái thay cho lợn), nhưng không nhầm bò cái với màu vàng (loại nhầm này gọi là loạn nói ngữ nghĩa; hoặc có thể giống nhau về âm và hình dáng (loạn nói hình thức) như "flee" thay cho "tree"; có thể nhầm cấu trúc từ, với thì không đúng, tiền tố, hậu tố không đúng (nghĩa là tô điểm); hoặc những nhầm lẫn khác giống như người bình thường không quen nói với ngôn ngữ đang bàn đến. Một số bệnh nhân này, tóm lại, tỏ ra bình thường hoặc nói chuyện tự nhiên. Ở hình thức nhẹ hơn hoặc về sau trong tiến trình của bệnh, lời nói giống như người mệt hoặc rối trí, và chỉ phát hiện bất thường bằng những thử nghiệm về chức năng phức hợp của ngôn ngữ.

CT và MRI là những phương pháp tốt nhất để vạch rõ định khu của tổn thương. Kết quả chụp ảnh động mạch là cơ sở không đáng tin về liên quan, bởi vì các mạch máu bị tắc thường thường do tắc máu não, thì không nhìn thấy cục tắc, vì nó tan rã hoặc trôi đi xa vào một hoặc nhiều nhánh nhỏ hơn. Chụp nhấp nháy chỉ có lợi khi tổn thương rất lớn.

Các hội chứng mất nói trung tâm nhỏ

Đúng lúc mất nói Wernick tốt lên thì xuất hiện một số hội chứng nhẹ hơn. Tuy vậy, những hội chứng nhẹ này có thể có ngay từ đầu dưới dạng tương đối

thuần túy, khi chỉ có một tổn thương nhỏ, giới hạn, bao gồm phần nào địa phận của phần dưới động mạch não giữa.

Vùng sylvius sau bao gồm hồi thái dương, nắp, trên rìa và sau đảo, bao hàm một số chức năng ngôn ngữ. Hình như những thay đổi nhỏ về kích thước và khu trú của tổn thương, kết hợp với những thay đổi quan trọng trong các yếu tố của mất nói Wernick. Tùy theo khu trú của tổn thương hành vi ngôn ngữ phụ thuộc vào chức năng thính giác (nghe lời nói, các âm và lời nói vang dội, liên hệ từ nói với từ viết, và cuối cùng nhắc lại và viết lại) cơ thể bị rối loạn một phần hoặc hoàn toàn. Điều đó cũng đúng đối với hành vi ngôn ngữ phụ thuộc vào chức năng thị giác khi thùy đỉnh trái sau bị liên lụy. Những hội chứng từng phần này gọi là mất nói dẫn truyền, điếc từ thuần túy, vụng đọc kèm theo vụng viết và mù từ thuần túy.

MẤT NÓI DẪN TRUYỀN: TÁCH RIÊNG VÙNG NGÔN NGỮ WERNICK VÀ BROCA

Diễu bất thường chủ yếu giống như mất nói Wernick. Cũng có mức độ loạn nói như thế khi tự mình nói, khi nhắc lại cái nghe được và đọc to. Tuy nhiên, ít hoặc không khó khăn trong việc hiểu các từ nghe hoặc thấy. Bởi vì vùng vận động không bị ảnh hưởng, cho nên không có yếu tố khó cấu âm hoặc diễn tả.

Bệnh nhân tỉnh táo và không nhận thức được suy giảm. Sai sót ở dạng loạn nói chữ, nghĩa là nhầm lẫn ở định vị miệng-hầu, gây ra một âm khác với ý định, có thể phát hiện được. Rối loạn khi nhắc lại viết chính tả trở nên rõ ràng hơn khi tỷ lệ trình bày tư liệu nghe tăng lên, các từ thốt ra đa âm tiết, hoặc với các từ không quen, chẳng hạn như những tập hợp âm tiết vô nghĩa. Bởi danh từ thường là những từ dài nhất trong câu, cho nên có thể có ấn tượng chúng bị ảnh hưởng một cách đặc thù.

Tổn thương khi mổ xác khu trú ở vỏ não hoặc chất trắng dưới vỏ, nơi bờ trên rãnh sylvius, bao gồm hồi trên rìa của tiểu thùy đỉnh dưới. Phần sau của vùng thái dương trên cũng thỉnh thoảng bị ảnh hưởng. Nguyên nhân thông thường là cục tắc ở nhánh lên thùy đỉnh hoặc thái dương sau của động mạch não giữa. Những tổn thương sâu hơn, rộng hơn, cắt đứt bó vòng cung nối các thùy thái dương và trán có thể gây ra hội chứng, song thường bao hàm những đường dẫn truyền khác nữa, gây ra suy giảm lời nói rộng hơn (mất nói Wernick hoặc mất nói quên). Tuy vậy, các kiểu mất nói sau này, khi thoái lui có thể chuyển sang mất nói dẫn truyền. Nhiều tổn thương ở trước thùy đảo thường bao gồm một mức độ nào đó của mất nói Broca.

DIẾC TỪ THUẦN TÚY Thay cho rối loạn giới hạn về nghe hiểu thì hội chứng này bao gồm nhiều hình thái thính giác của mất nói Wernick. Những kết quả tìm thấy rõ ràng nhất là nghe hiểu bị rối loạn và không có khả năng nhắc lại cái đã nói, hoặc viết chính tả. Ngôn ngữ nói ít bị ảnh hưởng hơn song hiếm khi bình thường, và đôi khi mới đầu chẩn đoán là bị mất nói Wernick.

Khi thử thính lực, không tìm thấy suy giảm nghe hoặc những bất thường nhỏ bộc lộ suy giảm nằm bên dưới trong những trường hợp cá biệt. Có thể phân biệt các âm thông thường. Bệnh nhân buộc phải phụ thuộc nặng nề vào tín hiệu thị giác để hiểu các nhận xét của người khác, và thường dùng khá tốt các tín hiệu để ngăn ngừa phần lớn khó khăn này. Các thử nghiệm ngăn cản dùng các tín hiệu thị giác này sẽ phát hiện sự suy giảm này. Hiểu các tư liệu đưa cho xem như tài liệu in, tuy không bình thường, song có tốt hơn nghe hiểu. Có thể giữ được hoàn toàn kỹ năng đọc, cho nên trường hợp này có thể gọi rất đúng bằng từ truyền thống *điếc từ thuần túy*.

Trong hầu hết các nghiên cứu mổ xác, thấy tổn thương là các cục tắc hai bên ở hồi thái dương trên, ở vị trí làm hư hại vỏ não thính giác đầu tiên ở hồi não ngang Heschl, và làm rối loạn quan hệ với các vùng kết hợp thuộc phần trên - sau của thùy thái dương. Những tổn thương thỉnh thoảng khu trú ở phần này của thùy thái dương trội và xâm lấn sang những vùng khác, khi đó sẽ tham gia vào hội chứng lớn hơn của mất nói Wernick.

VỤNG DỌC CÙNG VỚI VỤNG VIẾT

Rối loạn ngôn ngữ thường là một di chứng chậm của hội chứng mất nói lớn Wernick, rõ nhất là khi đọc và viết. Hội chứng là hình thức thị giác của mất nói Wernick, sai lầm xuất hiện khi đáp ứng các kích thích từ vựng. Nghe hiểu trong khi không bình thường nhưng ít bị rối loạn hơn nhìn-hiểu. Thử nghiệm bằng cách trò chuyện thường là kiểu đánh giá lâm sàng duy nhất ở những bệnh nhân này, cho nên nghe hiểu được, khả năng nhắc lại to và sai lầm loạn nói nhỏ khi nói tự phát, thường dẫn đến chẩn đoán nhầm là mất nói Wernick nhẹ. Thử nghiệm

chi tiết đọc to và đọc hiểu và những thử nghiệm viết tự phát và viết chính tả hoặc tự liệu cho xem sẽ phát hiện được những rối loạn lớn hơn khi làm các việc này và bộc lộ hội chứng.

Vùng đỉnh và chẩm thường bị ảnh hưởng. Tuy thường thường không tắc kín đáo, một cục máu nhỏ có thể đi qua địa hạt gần hơn và trụ lại ở xa. U, áp xe và chảy máu thùy não thường cắt đứt cả các cấu trúc khác, và hội chứng này thường là một phần dễ thấy của một bệnh cảnh lâm sàng lớn hơn. Hạ huyết áp nhất loạt và thiểu oxy có thể để lại vụng đọc cùng vụng viết như một rối loạn rơi rớt, song nhiều khi chúng gây ra suy giảm nghiêm trọng hơn, được mô tả dưới đây với tiêu đề "Tách riêng các vùng nói".

MÙ TỪ THUẦN TÚY. Trong hội chứng phát triển đầy đủ, bệnh nhân mất khả năng đọc và thường không nói được tên các màu. Bệnh nhân không nói được hoặc hoặc chỉ chữ hoặc từ theo mệnh lệnh. Tuy vậy, hiểu ngôn ngữ nói, nhắc lại cái nghe được, viết chính tả và trò chuyện tất cả đều nguyên vẹn. Bởi bệnh nhân có thể không biết có suy giảm nên người khám cần thử nghiệm xem có hay không, hơn là chỉ đơn giản cho rằng lời than phiền là do duy ý chí. Hầu hết những người không đọc được chữ thật sự hoặc tên có ít liên quan tới kích thích hiện tại. Đáp ứng có thể đúng và suy giảm không thấy rõ nếu các tín hiệu khác có trong tầm tay. Như một cái chai trên đó có chữ Coca-Cola. Nói tên các màu thông thường cho xem riêng và màu của các vật cũng bị rối loạn. Khi bệnh nhẹ hơn thì đọc bị rối loạn, chủ yếu là ở bên thị trường bị gây ra vụng đọc các chữ ở bên bị của các từ dài (gọi là bán vụng đọc). Đôi khi gọi bệnh này là *vụng đọc không vụng viết*.

Bán manh đồng danh bên phải, một suy giảm trí nhớ (xem chương 23) và suy giảm cảm giác nửa người bên phải phản ánh thùy chẩm trái bị liên lụy, cùng đồ bên trái và những nhánh bắt chéo của nó, đồi thị bên trái tương ứng, một sự kết hợp gần như luôn luôn có nghĩa là huyết khối hoặc tắc mạch ở động mạch não sau, đặt nguồn gốc của hội chứng này xa hơn vùng ngôn ngữ chính do động mạch não giữa cung cấp máu.

Mổ xác thường thấy rõ tổn thương phá hủy vỏ não thị giác có khía bên trái (vùng 17) và các vùng thị giác kết hợp (18 và 19) cũng như liên hệ của vỏ não thị giác bên phải; và những vùng kết hợp với vùng thái dương-đỉnh, "Mất liên hệ" này thường là do cắt đứt các thớ đi qua phần sau (splenium) của thể chai liên hệ các vùng thị giác kết hợp của hai bán cầu. Một tổn thương sâu ở vùng đỉnh-chẩm cũng có thể ngăn cản những thông tin thị giác từ hai thùy chẩm đến được hồi góc trái. Trường hợp này bán manh đồng danh có thể có. Khi tổn thương não thuần túy ở bên trái, ngoài nhồi máu, có thể có u nguyên phát hoặc thứ phát, hoặc hiếm hơn bệnh não chất trắng nhiều ổ.

Tách riêng các vùng nói Tiếp theo thiểu oxy kéo dài, vô huyết não rộng có thể ảnh hưởng đến các vùng giải phẫu mạch máu giáp ranh nối các động mạch não lớn với các nhánh ở xa trên mặt não, và tỏa lan hướng tâm vào các địa hạt gần kề. Các khu trung tâm do các động mạch này cung cấp máu có thể được miễn trừ. Ở địa hạt của động mạch não giữa, sự miễn trừ này làm cho vùng sylvius khá nguyên vẹn, cũng như các khu vực nói của nó. Với phần lớn não còn lại không hoạt động ở những bệnh nhân sống sót sau những hồi như thế, cơ chế nói có thể được hoạt hóa bằng từ nói. Có sự nhắc lại như vẹt các từ và âm và những kết quả tìm thấy tương tự chỉ rõ rằng mạch nghe-nói vẫn hoạt động. Dấu hiệu hiếm thấy hiểu hoặc tự mình trò chuyện, phản ánh tổn thương rộng bên ngoài các vùng nói. Hội chứng thường đi kèm ngừng tim.

Mất nói quên Đây có thể là một biểu hiện riêng tương đối sớm của bệnh thuộc hệ thần kinh. Bệnh nhân chỉ mất khả năng nói tên theo yêu cầu, bao gồm danh từ, tính từ và những phần mô tả khác của lời nói. Có ngừng điển hình khi nói, mò mẫm tìm từ, thay từ hoặc câu này bằng từ hoặc câu khác để dẫn nghĩa (ngữ giải thích). Khi cho xem một loạt đồ vật, bệnh nhân có thể nói công dụng của chúng hơn là nói tên. Khó khăn không chỉ đối với các vật trông thấy mà còn đối với những cái nghe được hoặc cảm thấy. Trái lại, những nhiệm vụ nói khác, kể cả nhớ lại tên của các chữ và các con số, đọc, viết, đánh vần... hầu hết bao giờ cũng còn. Suy giảm chủ yếu về nói tên thấy rõ ở chỗ bệnh nhân dùng chính xác các đồ vật, và thường thường có khả năng chỉ đúng đồ vật khi nghe hoặc nhìn thấy tên . Bệnh nhân có khuynh hướng sai sót là do quên hoặc xin lỗi vì tàn tật, gợi lên rằng họ không biết hoàn toàn bản chất của khó khăn.

Tổn thương gây ra thường ở trong thùy thái dương, có lẽ cắt đứt liên hệ của các vùng nói cảm giác với vùng hải mã-cạnh hải mã, liên quan đến học và trí

nhớ! Các khối như u hoặc áp xe hay gặp nhất, bởi chúng lan rộng, cộng thêm khuyết thị trường phần tư ở góc trên phía bên kia, hoặc thêm mất nói Wernik. Quên có thể là một phần của hội chứng gây ra do tắc các nhánh thái dương, của động mạch não. Bệnh Alzheimer có thể bắt đầu bằng quên hoặc kiểu mất nói-quên. Khi nhận biết hoàn toàn khó khăn, những rối loạn lời nói khác, và sự thờ ơ, vô cảm và mất ý chí được cộng thêm vào. Cũng có thể quên trong các tình trạng lú lẫn do các bệnh chuyển hóa, nhiễm khuẩn, ngộ độc hoặc những bệnh nội khoa cấp tính khác gây nên, song khi đó không có giá trị khu trú chắc chắn.

Kết hợp quên và rối loạn lớn nghe-hiểu với còn giữ được đáng kể khả năng nhắc lại cái nghe được, gọi là *mất nói cảm giác qua vỏ não*. Tổn thương gây ra miễn trừ vỏ não thính giác, vùng Wernick và bao hàm vỏ não thái dương dưới, đặc biệt vùng 37.

RỐI LOẠN CẤU ÂM VÀ PHÁT ÂM Trong khó nói đơn giản, không có bất thường ở trong trung tâm vỏ não. Bệnh nhân khó nói có thể hiểu cái nghe được, có thể đọc và viết, thậm chí cả khi không thốt ra một từ hiểu được.

Động tác nói phối hợp cao độ bao gồm thanh quản, yết hầu, vòm miệng, lưỡi môi và bộ cơ hô hấp nhận phân bố thần kinh của các dây thần kinh hạ thiệt, phế vị, mặt và cơ hoành. Nhân của chúng được kiểm soát qua đường vỏ-hành tủy bằng cả vỏ não vận động và những ảnh hưởng ngoại tháp từ tiểu não và hạch đáy. Dòng không khí phát sinh do thở ra và được điều chỉnh tinh vi bằng hoạt động của những cơ khác nhau tham gia vào lời nói. *Phát âm*, hoặc sản xuất ra âm nói là chức năng của thanh quản. Thay đổi kích thước và hình dáng của thanh môn, chiều dài và trương lực của dây thanh được kiểm soát bởi các cơ thanh quản, truyền các rung động tới cột không khí đi qua các dây thanh. Các âm được tạo ra như vậy thay đổi. Khi đi qua tị-hầu và miệng, tác động như những hòm cộng hưởng. Cấu âm là co lưỡi, môi, yết hầu và vòm miệng, cắt đứt hoặc thay đổi các âm nói. Nguyên âm gốc ở thanh quản, giống như một vài phụ âm, song phụ âm hình thành phần lớn trong khi cấu âm. Chẳng hạn phụ âm m, b và p là ở môi, l và t ở lưỡi, nk. và ng. ở mũi-họng.

Rối loạn phát âm đòi hỏi phải khám các dây thanh lưỡi, vòm miệng và yết hầu. Khuyết tật cấu âm có thể chia nhỏ thành khó nói liệt nhẹ, khó nói co rít và cứng đờ, khó nói múa giật, rung giật cơ và thất điều.

Khó nói liệt nhẹ Do yếu hoặc liệt nơron hoặc hành tủy (tủy) các cơ cấu âm (liệt các nơron vận động thấp). Có khó khăn đặc biệt khi thốt ra do đúng các từ rung như r, tiếng nói có tính chất mũi do vòm miệng yếu; vì liệt trở nên đầy đủ hơn, các phụ âm lưỡi và môi không đọc được. Ở giai đoạn xa, lưỡi co lại nằm bất động ở sàn miệng, môi giãn ra và run. Nước bọt ứ lại trong miệng vì khó nuốt và lan tràn ra môi, gây ra chảy dãi. Bại hành tủy, bệnh thần kinh ngoại biên, các bệnh cơ bắp kể cả nhược cơ nặng là những nguyên nhân thường gặp.

Khó nói co rít và cứng đờ Chứng này hay gặp hơn loại liệt. Những bệnh liên lụy đến đường vỏ-tủy, thường là những bệnh mạch máu hoặc bệnh của hệ vận động, hoặc đồng thời hoặc từng giai đoạn, gây ra giả bại hành tủy. Trong quá khứ bệnh nhân có thể bị đột quỵ nhẹ ảnh hưởng đến các thớ vỏ-hành tủy ở một bên, song vì có lẽ các cơ hành tủy có đại diện ở cả hai vỏ não vận động, cho nên không có rối loạn nói hoặc nuốt do tổn thương một bên. Đột quỵ khác cũng có thể xảy ra, bao gồm những đường vỏ-hành tủy khác và có lẽ do đường vỏ-lưng ở cầu não, não giữa, hoặc vỏ bọc, bệnh nhân không nói hoặc khó nói, hoặc khó nuốt. Thường thường các cơ biểu cảm ở hai bên mặt cũng bị yếu. Khác với liệt do hành tủy, do nơron thấp bị liên lụy, bệnh này không gây ra teo hoặc thành bó của các cơ bị liệt, giật hàm mạnh và những phản xạ khác ở mặt thái quá; phản xạ vòm miệng còn, kiểm soát cảm xúc không tốt (cười và khóc bệnh lý) và đôi khi thở thành chu kỳ (Cheyne-Stokes). Khi chỉ có một mình nấp thùy trái liên lụy, suy giảm lời nói có thể là khó nói thuần túy, song thường thường không có rối loạn trong kiểm soát cảm xúc. Lúc đầu bệnh nhân có thể hoàn toàn không nói hoặc mất tiếng, song khi bệnh khá lên hoặc khi bệnh nhân có hình thái nhẹ hơn của cùng một bệnh, lời nói hoàn toàn chậm, xít nhau và không phân biệt, rất giống với liệt tủy một phần.

Một rối loạn ngoại tháp cấu âm xảy ra trong bệnh Parkinson. Bệnh nhân nói gấp gáp và cấu âm kém, nói líu nhíu nhiều âm tiết và kéo lê phần cuối của câu. Tiếng nói bật ra chậm, đơn điệu và thiếu chuyển điệu; lượng tiếng nói giảm. Những trường hợp đã lâu thì nói thường không hiểu được, chỉ có thể nói thầm.

Nhiều trường hợp liệt nửa ngoài do vỏ bọc hoặc mất nói Broca khỏi một phần, khó nói rơi rớt có thể khó phân biệt với khuyết tật-cấu âm thuần túy.

Khó nói múa giật và rung giật cơ

Trong múa giật và rung giật cơ, lời nói cũng đặc biệt. Khác với khuyết tật của bại hành tủy giả hoặc bệnh Parkinson, múa giật và rung giật cơ cắt đứt đột ngột việc đọc các từ, vì có những vận động bất thường. Nhăn mặt và những dấu hiệu vận động đặc biệt khác gợi lên chẩn đoán.

Khó nói thất điều. Đây là đặc điểm của tổn thương cấp diễn và trường diễn của tiểu não có thể quan sát thấy trong bệnh xơ cứng nhiều chỗ, thất điều Friedreich, teo tiểu não và say nắng. Bất thường lời nói chính là nói chậm, đọc không rõ, đơn điệu và không tự nhiên, tách các âm tiết của từ không đều (quét) là những dấu hiệu phụ thêm vào. Phối hợp nói và thở kém. Có thể không đủ hơi để thoát ra một vài từ, các từ khác có thể bật nổ ra. Rung giật cơ mạnh, bao gồm bộ cơ nói có thể chồng lên thất điều tiểu não trong một số bệnh.

MẤT TIẾNG VÀ KHÓ NÓI THÀNH TIẾNG

Một số rối loạn lời nói bao gồm rối loạn giọng nói. Liệt các vận động hô hấp như trong bệnh bại liệt và viêm đa thần kinh cấp diễn do nhiễm khuẩn, hoặc mất phối hợp như là một phần của bệnh ngoại tháp có thể ảnh hưởng đến giọng nói, bởi vì không đủ không khí cung cấp cho phát âm và lời nói. Giảm khối lượng lời nói là do các cơ hô hấp đi chệch là thông thường; bệnh nhân không nói được to quá nói thầm hoặc không thể hét lên được. Nói thầm cũng là đặc điểm của tình trạng sững sờ, song kích thích mạnh có thể làm cho giọng nói có thể nghe rõ.

Liệt nhẹ cả hai dây thanh gây mất tiếng hoàn toàn, không có tiếng, bệnh nhân chỉ có thể nói thầm. Vì các dây thanh thường tách ra khi thở vào, cho nên nếu không làm được như thế khi bị liệt, thì giọng nói trở nên khàn khàn, bật ra chậm và làm khé cổ. Một dây thần kinh sọ 10 bị liên lụy do u chẳng hạn cũng có thể gây ra giọng mũi, bởi vì các lỗ mũi sau không khép kín khi phát âm. Các phụ âm như b, p, n và k kèm theo thoát không khí vào ống mũi. Điều bất thường có thể ít rõ hơn trong tư thế nằm và có thể tăng lên khi nghiêng đầu ra trước. Giọng khàn cũng có thể do thay đổi cấu trúc ở các dây thanh do hút thuốc, viêm mạn tính, polip.

Giọng nói thay đổi co rít là một rối loạn thần kinh chưa được hiểu nhiều, giống như loạn trương. Nhiều bệnh nhân tuổi trung niên hoặc già, vẫn khỏe mạnh, mất dần khả năng nói bình tĩnh và trôi chảy. Bất kỳ cố gắng nào để nói sẽ làm co các bộ cơ nói, cho nên giọng nói không tự nhiên và phát âm khó khăn. Bệnh nhân không bị nhiễu tâm, tâm pháp và trị liệu nói không có hiệu quả. Bệnh khác với tiếng nói the thé do co rít các cơ thanh quản trong bệnh tetani. Bệnh không tiến triển song có thể kết hợp với rối loạn ngoại tháp hạn chế như giật mi mắt hoặc cứng vẹo cổ. Phẫu thuật cắt dây thần kinh thanh quản trên ở một bên sẽ làm giảm ít nhất một phần sự cứng đờ.

CÁCH TIẾP CẬN LÂM SÀNG CÁC RỐI LOẠN NGÔN NGỮ

Mất nói Khi thăm khám mất nói, trước hết cần thẩm tra tiếng mẹ đẻ của bệnh nhân, sự thuận tay và giáo dục trước đây. Một số trẻ thuận tay trái được huấn luyện dùng tay phải để viết; cho nên phải hỏi bệnh nhân dùng tay nào để ném quả bóng, xâu kim, hoặc cầm thìa, búa hoặc cưa. Điều quan trọng là xác định xem bệnh nhân có tỉnh táo không và có thể tham gia đáng tin vào việc làm nghiệm pháp, bởi vì việc đánh giá ngôn ngữ phụ thuộc vào những yếu tố này cũng như xác định xem bệnh nhân có những dấu hiệu khác của bệnh não như xuất huyết, yếu dây thần kinh mặt, hoặc bán manh đồng danh hoặc mất cảm giác vỏ não. Khi cùng có liệt nửa người, tê nửa người và bán manh đồng danh, thì thường thường có rối loạn mất nói toàn bộ hoặc hoàn toàn. Những dấu hiệu thần kinh lớn hiếm khi kết hợp với những thể đầy đủ rối loạn ngôn ngữ, các hội chứng sau rãnh sylvius, hoặc hội chứng phân ly, trong đó một suy giảm này có thể trội hơn những suy giảm khác.

Rối loạn vận hành các chi và bộ cơ nói khi đáp ứng lại các mệnh lệnh lời nói hoặc bắt chước cái cho xem, thường là kết hợp với mất nói Broca và đôi khi với mất nói Wernick. Bán manh đồng danh một bên hoặc hai bên nhưng không yếu vận động thường liên quan với mù lời thuần túy (không đọc hoặc vụng đọc) hoặc mất nói-quên. Liệt nửa người hai bên do tổn thương rộng ở thùy trán thường không hay kèm theo câm từ thuần túy. Các kiểu mất nói đặc biệt-điếc lời thuần túy... - thường kết hợp với

triệu chứng tắc mạch ở những phần khác của não hoặc những cơ quan khác.

Thử bằng trò truyện cho phép đánh giá nhanh các mặt vận động của nói (vận hành và lưu loát), trình bày ngôn ngữ rõ ràng và nghe hiểu. Bất lực trong các mặt thuần túy vận động của nói gợi lên một mất nói vận động và có thể tin bằng cách làm những thử nghiệm nhắc lại chính tả hoặc thử nghiệm vận hành của hệ cơ miệng hầu và hô hấp. Bất lực trình bày ngôn ngữ như loạn nói chữ cùng với rối loạn hiểu thường là chỉ dẫn mất nói Wernick. Rối loạn giới hạn về gọi tên, thường không loạn nói, khi những chức năng ngôn ngữ khác (đọc, viết, đánh vần)... thỏa đáng thì chẩn đoán là mất nói quên.

Khi trò chuyện cho thấy không có bất lực, thì các thử nghiệm khác có thể giúp phát hiện. Đọc to những chữ riêng từ và bài có thể phát hiện mù từ thuần túy trong khi thử nghiệm viết trong hội chứng này bình thường. Loạn nói chữ và lời sai có thể xuất hiện ở những trường hợp loạn nói Wernick nhẹ, vì bệnh nhân đọc to được một bài hoặc những từ theo viết tay của người khám. Những nhầm lẫn tương tự xảy ra nhiều hơn khi yêu cầu bệnh nhân giải thích bài, đọc to hoặc giải thích khi viết. Xác định tính thỏa đáng của các kênh đáp ứng bằng cách đưa ra những nhiệm vụ cho phép trả lời giống hệt về mặt thực thể với kích thích của thử nghiệm như chép các kích thích nhìn và nhắc lại to các kích thích nghe. Các kênh đáp ứng hoặc tiếp nhận không thỏa đáng sẽ loại bỏ việc phân tích tiếp sự suy giảm, bởi vì kênh này bao gồm những thử nghiệm phức hợp hơn, trừ phi trong trường hợp nghi ngờ thử nghiệm phức hợp hơn chưa làm tốt. Nếu các kênh tiếp nhận và đáp ứng thỏa đáng ở các thử nghiệm ban đầu này, thì sau đó có thể dùng trong các thử nghiệm đòi hỏi mọi kiểu chức năng ngôn ngữ, như viết chính tả , gọi tên các kích thích nhìn, so sánh được về mặt thực thể những kích tích không giống nhau có tên gọi chung (chẳng hạn, từ bò cái và tranh bò cái). Dùng cùng tư liệu đã dùng trong các thử nghiệm trước, so sánh trực tiếp cách thực hiện trong gọi tên, viết tên và giải quyết có thể so sánh với các kích thích nhìn, nghe và sờ. Có thể xây dựng một đồ thị thực hiện riêng cho mỗi loại tư liệu thực nghiệm kích thích (vật, tranh, từ, chữ, con số, màu). Đồ thị tổng hợp sau đó có thể dùng để xác định xem những suy giảm chính rơi vào một hay nhiều đầu vào hoặc kênh đáp ứng.

Những số liệu này cung cấp cơ sở để về sau có thể so sánh với những thay đổi.

Rối loạn cấu âm-phát âm

Rối loạn cấu âm chỉ rõ một tập hợp các cấu trúc nơron khác bị liên lụy như vỏ não vận động, đường dẫn truyền vỏ não-hành tủy, các nhân dây thần kinh 7,9 và 10; thân não, các nhân và đường ngoại tháp. Nên tìm những dấu hiệu thần kinh khác để quyết định trong số này cái nào bị liên lụy. Đặc biệt quan trọng phải phân biệt giữa bại não giả hành tủy hoặc trên nhân và bại hành tủy. Những thông tin thu được bằng cách tách riêng hai kiểu khó cấu âm này là hết sức bổ ích để chẩn đoán phân biệt.

Giọng nói khác thường phải nghĩ tới tìm bệnh ở thanh quản hoặc nguyên phát hoặc thứ phát sau một phân bố thần kinh bất thường. Cần phải xem các dây thanh.

Điều trị. Trừ các suy giảm vận động thuần túy, hầu hết bệnh nhân ít quan tâm đến mất nói đột ngột. Tổn thương làm họ mất lời nói cũng gây mất một phần thấu hiểu về bất lực. Thí dụ như trong mất nói Wernick, bệnh nhân có thể phẫn nộ khi những người khác không hiểu tiếng nói lưu nhíu của mình. Tuy vậy, khi bệnh nhân khá lên, nhiều bệnh nhân lại nản chí. Cần trấn an và có một chương trình tích cực để phục hồi nói, là cách tốt nhất để giúp đỡ bệnh nhân ở ngoài giai đoạn này.

Hầu hết mất nói đều do bệnh mạch máu não, và bệnh tự nhiên khá lên phần nào thường diễn ra ở một số ngày hoặc một số tháng sau cơn đột quỵ. Đôi khi khỏi hoàn toàn trong vòng mấy giờ hoặc mấy ngày; đôi khi chỉ lấy được vài từ sau 1 năm hoặc 2 năm luyện tập nói chuyên cần. Tuy nhiên, các chuyên gia trong lĩnh vực này tin rằng, luyện nói là có giá trị.

Thành một quy tắc là không nên khuyên dùng trị liệu nói trong những ngày đầu của bệnh mất nói, bởi vì không biết rõ sẽ kéo dài bao lâu. Vì vậy, nếu có mất nói toàn bộ, thì thầy thuốc chữa nói là vô ích. Trong điều kiện đó, nên đợi cho đến khi một vài chức năng ngôn ngữ trở lại. Khi đó thầy thuốc có thể bắt đầu khuyến khích và giúp đỡ bệnh nhân dùng chức năng ở mức tối đa. Khi rối loạn mất nói nhẹ, trị liệu nói có thể bắt đầu càng sớm càng tốt, khi bệnh đã ổn định. Mặc dù trị liệu nói không chứng minh trong các nghiên cứu đối chứng là có lợi để khỏi bệnh, nhưng giá trị của nó về mặt nâng

đối bệnh nhân và gia đình, cần được nhấn mạnh. Các phương pháp luyện nói là thuộc chuyên khoa và nên hỏi ý kiến chuyên gia trong lĩnh vực này.

Không có phương pháp điều trị đặc biệt cho rối loạn cấu âm lời nói.

TIÊN LƯỢNG Kết quả tùy thuộc bệnh nằm bên dưới và mức độ của tổn thương bên trong các vùng nói. Mất nói toàn bộ kéo dài trên một tuần thường có kết quả xấu. Hiếm khi khỏi đủ mức của lời nói để giao tiếp và cho phép nhận lại công việc hoặc nghề nghiệp. Mất nói một phần thường tốt lên, đôi khi tới mức độ làm hài lòng, nếu nguồn gốc do mạch máu hoặc viêm não. Mất nói do tắc mạch, dù toàn bộ hay giới hạn, có thể mất đi sau mấy giờ hoặc mấy ngày, hay có thể tồn tại dai dẳng.

23. LÚ LẪN, MÊ SẢNG, MẤT TRÍ NHỚ VÀ SA SÚT TRÍ TUỆ

Tất cả các thầy thuốc đều phải đánh giá được với tính khách quan hoàn toàn tính cách của bệnh nhân, chức năng trí lực, tính khí, trí nhớ, suy xét và những thuộc tính khác của nhân cách và hành vi. Khám các chức năng cảm xúc và nhận thức cho phép thầy thuốc đi đến một số kết luận về *trạng thái tinh thần* của bệnh nhân. Không có số liệu sẽ mắc sai lầm khi đánh giá lịch sử bệnh nhân, chẩn đoán bệnh thần kinh hoặc tâm bệnh, mà bệnh nhân mắc phải và tiến hành một chương trình chữa bệnh thích hợp.

ĐỊNH NGHĨA TỪ NGỮ

Khó mà định nghĩa các tình trạng bình thường hoặc không bình thường của tinh thần, bởi các từ dùng mô tả những tình trạng này có quá nhiều nghĩa cả trong các trước tác y học và ngoài y học (xem chương 11). Giải quyết sự khó khăn này là ở chỗ sinh lý bệnh của tình trạng lú lẫn, mê sảng và điên loạn, chưa được hiểu đầy đủ, cho nên định nghĩa tùy theo quan hệ lâm sàng, thiếu sự cụ thể cần thiết. Danh pháp sau đây, tuy còn là dự tính, nhưng tỏ ra có ích đối với tác giả và được dùng suốt trong sách giáo khoa này.

Lú lẫn: là một từ chung chỉ bệnh nhân không có khả năng suy nghĩ với tốc độ và sự trong sáng thông thường. Sự bất thường này có thể tùy thuộc một hoặc nhiều yếu tố hoặc điều kiện. Ở một số giai đoạn phát triển hoặc thoái triển của sững sờ và hôn mê như đã chỉ rõ ở chương 21, lú lẫn được sắp hàng với một rối loạn nhận thức hữu thức và tri giác. Ở những bệnh nhân điên loạn, lú lẫn liên quan đến một rối loạn của chức năng trí lực, nghĩa là không có khả năng học, nhớ, làm tính, suy diễn thích hợp từ những tiền đề cho biết, hoặc lập luận trừu tượng. Trong loạn tâm nhiễm độc, và kinh nghiệm hư giác, rối loạn tri giác, và kinh nghiệm ảo giác và hư giác ấn bừa vào chịu trách nhiệm chủ yếu về tình trạng lú lẫn. Lo lắng quá và những kinh nghiệm cảm xúc khác cũng có thể ngăn cản nhất thời tư duy chặt chẽ.

Từ *mê sảng* dùng ở đây để chỉ một loại đặc biệt về tình trạng lú lẫn bắt đầu cấp tính và bản chất thoáng qua. Đặc trưng của nó là mất phương hướng nặng, trong khi vẫn sáng suốt, nghĩa là rất sẵn sàng để đáp ứng với kích thích, rối loạn tri giác trong đó ảo giác và hư giác nổi bật mạnh mẽ, các chức năng thần kinh, tâm vận động và tự chủ hoạt động quá mức. Hiểu ngầm trong định nghĩa là một số nghĩa rộng ngoài y học của từ - cuồng động, hưng phấn, mộng mơ mạnh và tạo ra tưởng tượng. Hầu hết bệnh nhân sững sờ và nhiều bệnh nhân điên loạn, trái với bệnh nhân mê sảng, có tình trạng khích động giảm, tỉnh táo và chú ý giảm, *giảm* hoạt động tâm vận động và có khuynh hướng nhẹ hư giác. Vì lý do đó và cũng vì hoàn cảnh lâm sàng đặc biệt xảy ra bệnh, nên để riêng các tình trạng mê sảng với ý thức suy sụp, và mặt khác là điên loạn và quên. Hiện nay chưa có khái niệm như vậy. Tới mức độ nhất định các từ *loạn tâm triệu chứng; loạn tâm nhiễm độc; loạn tâm nhiễm khuẩn kiệt sức, và mê sảng do thuốc, chấn thương hoặc sốt*, tất cả đều quy chiếu vào hội chứng mê sảng. Mỗi từ này chuyển tải ý kiến về một tình trạng lú lẫn cấp tính và thoáng qua (đảo ngược được), xảy ra trong một hoàn cảnh lâm sàng đặc biệt và có tiên lượng nặng do cộng thêm gánh nặng vào một bệnh nội khoa đã nặng rồi.

Nên chỉ rõ rằng không phải mọi nhà tâm bệnh học đều đồng ý với sự phân biệt của chúng tôi giữa mê sảng và những tình trạng lú lẫn khác. Một vài người như Lipowski, Engel và Romano, dùng từ mê sảng để quy các tình trạng mê sảng đủ loại mọi kiểu. Chúng tôi nhấn mạnh nên tách riêng là dựa trên sự khác nhau giữa các biểu hiện lâm sàng và hoàn cảnh lâm sàng mà chúng diễn ra.

Từ *quên*, theo nghĩa lâm sàng là bệnh nhân không có khả năng nhớ các sự kiện đã qua, đi đôi với không có khả năng nhớ những cái mới, nghĩa là không học được. Từ này giả thiết trước một tình trạng tỉnh thần và khả năng nắm chắc vấn đề, để dùng ngôn ngữ một cách bình thường và giữ động cơ thỏa đáng. Thất bại chính là một trong các chức năng giữ lại, nhớ lại và tái hiện. Nên phân biệt với rối loạn hoặc mất trí nhớ đi kèm các tình trạng lơ mơ và lú lẫn cấp tính, trong đó không đồng hóa thỏa đáng các thông tin và ghi vào vị trí đầu tiên.

Từ *điên loạn*, nghĩa là mất tư duy và đặc biệt hơn là hư hỏng mọi chức năng trí lực và nhận thức (xem ở trên), không có rối loạn ý thức, nhận thức hoặc tri giác. Trong định nghĩa này còn ngầm hiểu suy yếu dần dần và hầu hết không đảo ngược được các sức mạnh tâm trí ở một người trước đó có tư duy bình thường. Trái lại, từ *đần độn* chỉ sự thất bại phát triển không đạt đến khả năng tâm trí bình thường, nghĩa là chậm phát triển tâm trí.

NHỮNG KHÍA CẠNH CỦA HÀNH VI QUAN SÁT ĐƯỢC

Những thành tố của tâm trạng và hành vi góp phần vào khám lâm sàng là: (1) các quá trình cảm giác và tri giác; (2) khả năng nhớ; (3) khả năng suy nghĩ và lập luận; (4) khí chất, tính khí và cảm xúc; (5) sáng kiến, xung động và xung lực bản năng và (6) thấu hiểu.

Trong số này (1) là giác quan, (2) và (3) là nhận thức, (4) là cảm xúc và (5) là ý chí, thấu hiểu (6), bao gồm mọi quan sát nội quan do bệnh nhân thực hiện liên quan đến hoạt động bình thường hoặc rối loạn của mình. Mỗi thành tố có khía cạnh khách quan biểu đạt bằng những đáp ứng hành vi gây ra do các kích thích nào đó, và khía cạnh chủ quan, biểu đạt bằng cái mà bệnh nhân suy nghĩ và cảm thấy liên quan đến kích thích.

RỐI LOẠN TRI GIÁC Tri giác là các quá trình dùng khi thu được thông qua các giác quan một hiểu biết "về thế giới chung quanh", hoặc về bản thân mình, bao gồm một số cơ chế tâm lý, cộng với nhận thức đơn giản về những thuộc tính của kích thích. Nó bao gồm duy trì sự chú ý, tập trung có chọn lọc vào một kích thích, loại bỏ mọi kích thích xa lạ, và đồng nhất hóa kích thích bằng cách thừa nhận mối liên quan của nó với kinh nghiệm cá nhân được nhớ lại. Tri giác, một kích thích bị các rối loạn dự kiến của bệnh ảnh hưởng đến não. Thông thường, có giảm số lượng tri giác trong một đơn vị thời gian cho biết và không tổng hợp được chúng một cách thích hợp, và liên hệ với những hoạt động đang diễn ra trong tâm trí. Có thể lơ đãng hoặc trí nhớ dao động, sao lãng (kích thích thích hợp hoặc không thích hợp có giá trị như nhau), không có khả năng kiên trì trong nhiệm vụ giao cho. Cũng xuất hiện những thay đổi định tính, chủ yếu dưới dạng cảm giác méo mó làm giải thích sai các âm thanh và vật thể, xác định người không đúng (ảo giác). Những thay đổi này làm cơ sở cho một số kinh nghiệm tri giác, trong đó bệnh nhân kể lại và phản ứng không thích hợp đối với kích thích hiện có trong môi trường. Cũng không có khả năng nhận thức đồng thời mọi yếu tố của một phức hợp các kích thích, cho nên gọi là *thất bại tổ chức lại chủ quan*. Những rối loạn lớn này trong lĩnh vực tri giác đôi khi gọi là *vẩn đục bộ máy cảm giác*, xảy ra nhiều nhất trong mê sảng và những tình trạng lú lẫn cấp tính khác, song một suy giảm định lượng cũng có thể thấy rõ trong đần độn và các giai đoạn xa của điên loạn.

RỐI LOẠN TRÍ NHỚ Trí nhớ là giữ lại những kinh nghiệm đã học được, bao hàm mọi hoạt động tâm trí. Có thể là khiên cưỡng khi chia nhỏ trí nhớ thành nhiều phần: (1) ghi lại, bao gồm tất cả những gì tri giác được; (2) thống hợp trí nhớ và giữ lại; (3) nhớ lại và (4) tái hiện.

Khi rối loạn nặng tri giác và sự chú ý thì có thể hoàn toàn không học được và do đó mất trí nhớ, bởi tư liệu học không bao giờ được ghi lại và đồng hóa. Trong hội chứng quên Korsakoff (xem ở dưới), tư liệu mới trình bày có thể được ghi lại nhất thời song không thể giữ lại lâu quá trong ít phút, và luôn luôn có suy giảm kết hợp trong nhớ lại và tái hiện những ký ức đã hình thành ít ngày, ít tuần hoặc thậm chí nhiều năm trước khi bệnh khởi phát (*quên ngược*). Chứng có về sự toàn vẹn của trí nhớ tức thời, nghĩa là ghi lại khả năng nhắc lại những câu hoặc những con số đã học. Giữ lại bình thường, song nhớ lại không được, đôi khi là một tình trạng bình thường, hội chứng "đầu lưới", bắt đầu bằng quên, khi nặng và mở rộng ra mọi sự kiện của đời sống quá khứ, kể cả bản sắc cá nhân, thì thường là do hysteria hoặc giả vờ. Chứng có các quá trình ghi lại và giữ lại vẫn nguyên vẹn trong các hoàn cảnh sau này là thôi miên và ám thị, và hỏi sau khi gây mê bằng amobarbital hoặc thiopental. Khi đó các

kiểu quên được nhớ lại đầy đủ và tái hiện. Bởi một số khía cạnh của trí nhớ bị liên lụy tới mức nào đó trong mọi quá trình tâm trí, cho nên nó là thành tố dễ thử nghiệm nhất của tâm trạng và hành vi.

RỐI LOẠN TƯ DUY

Tư duy là trung tâm thực tế của mọi hoạt động trí lực, là cái khó nắm nhất của mọi thao tác tâm trí. Nếu ta định nghĩa tư duy là sự sắp xếp trật tự có chọn lọc các tượng trưng để giải quyết vấn đề và khả năng lập luận, và hình thành những suy xét lành mạnh (định nghĩa thông thường) thì khi đó các đơn vị làm việc thuộc loại hoạt động tâm trí này chủ yếu là từ và con số. Thay thế từ và con số cho các vật thể mà chúng đại diện (tượng trưng hóa) là một phần cơ bản của quá trình. Việc hình thành các tượng trưng này trong ý nghĩ hoặc khái niệm và sắp xếp các ý nghĩ mới, và ý nghĩ nhớ lại theo một trật tự hoặc quan hệ nào đó, tùy theo các quy tắc của lôgic học, là những phần phức tạp của tư tưởng Một thử nghiệm của tư duy lôgic là giải quyết vấn đề khả năng trình bày một vấn đề thành một số giả thuyết phân tích phê phán, tán thành hoặc bác bỏ mỗi giả thuyết và chọn một cách đúng đắn. Nói chung, có thể xem xét tư duy theo tốc độ và hiệu ứng, nội dung tư tưởng, quan hệ chặt chẽ và lôgic của các ý nghĩ, định tính và định lượng của các liên tưởng với một ý nghĩ cho biết và tính chất của cảm nghĩ và hành vi do một ý nghĩ sinh ra.

Những thông tin liên quan đến các quá trình tư tưởng và chức năng liên tưởng thu được tốt nhất bằng phân tích những sản phẩm lời nói tự phát và sự cam kết của họ vào câu chuyện. Nếu bệnh nhân câm hoặc lầm lì, thì phải dựa vào các câu trả lời, các câu hỏi trực tiếp hoặc tư liệu viết, chẳng hạn, các chữ... Ghi rõ các khuynh hướng nổi bật trong tư tưởng của bệnh nhân; ý nghĩ có rõ ràng, có lý do chặt chẽ hay mập mờ, chi tiết, tiếp tuyến và thích hợp hay các quá trình tư tưởng hời hợt và rời rạc. Rối loạn tư duy thường thấy trong mê sảng và những tình trạng lú lẫn khác, trong điên loạn và tinh thần phân liệt. Tư duy không chặt chẽ được nội dung đặc trưng bằng đủ mọi kiểu tình trạng lú lẫn. Bệnh nhân có thể phê phán, giải thích duy lý và tỉ mỉ thái quá; loại tư duy này thường biểu hiện trong loạn tâm trầm cảm. Rối loạn tư duy cũng có thể ở hình thái ý nghĩ bay bổng, bệnh nhân nhanh chóng đi từ tư tưởng này sang tư tưởng khác, các liên tưởng có rất nhiều và liên kết với nhau một cách lỏng lẻo. Đây là một đặc điểm thông thường của các tình trạng cuồng hứng hoặc cuồng hứng nhẹ. Bệnh ngược lại, thì ý nghĩ nghèo nàn được đặc trưng bằng trầm cảm, trong đó kết hợp với tư tưởng u sầu, và các bệnh làm loạn trí, trong đó nó là một phần của giảm toàn bộ hoạt động trí lực. Tư duy có thể bị méo mó, khiến bệnh nhân không kiểm soát được ý nghĩ của mình trước thực tế. Khi vẫn giữ một tin tưởng mặc dầu sự thật trái ngược có sức thuyết phục, thì ta nói bệnh nhân bị *ảo tưởng*. Ảo tưởng thường gặp trong nhiều tâm bệnh đặc biệt trong các tình trạng cuồng hứng - trầm cảm và phân liệt, song cũng có thể diễn ra trong các bệnh làm loạn trí và nhiễm khuẩn mạn tính hệ thần kinh trung ương.

RỐI LOẠN CẢM XÚC, TÍNH KHÍ VÀ TÌNH CẢM

Đời sống cảm xúc của bệnh nhân thể hiện bằng rất nhiều cách. Trước hết, những khác nhau cá biệt rõ rệt hơn trong khí chất cơ bản thấy ở những người bình thường; một số người suốt đời vui vẻ, thích giao du, lạc quan, không lo lắng, trong khi những người khác thì đúng là ngược lại. Những tình trạng cảm xúc mạnh như sợ và lo lắng dễ gây ra ở một số người này so với người kia, họ phản ứng bình thường với các tình huống sống và có thể kèm theo rối loạn chức năng nội tạng. Nếu kích thích không bình thường kéo dài, họ thường biểu hiện lo lắng hoặc trầm cảm.

Đáp ứng cảm xúc rất dễ thay đổi, không kiểm soát được hoặc thoát ức chế thường là một biểu hiện thông thường của nhiều bệnh não, nhất là những bệnh bao hàm các đường dẫn truyền vỏ - cầu não và vỏ - hành tủy. Khi đó các đáp ứng là một phần của hội chứng giả bại hành tủy.

Khí chất, tính khí và những kinh nghiệm cảm xúc khác được đánh giá bằng vẻ bề ngoài của bệnh nhân và giải thích bằng lời những cảm nghĩ của họ. Với mục đích này, một số nhà tâm bệnh học chia cảm xúc thành tính khí và cảm nghĩ (tình cảm). *Tính khí* là tình trạng cảm xúc nổi bật của cá thể không quy chiếu vào kích thích có ảnh hưởng. Có thể vui hoặc buồn. Chẳng hạn ngôn ngữ, các tính từ dùng và nét mặt, thái độ, tư thế, tốc độ vận động thường phản lại nhiều nhất tính khí của bệnh nhân. Trái lại, *cảm nghĩ* (hoặc *tình cảm*) là những kinh nghiệm cảm xúc do một kích thích đặc biệt khêu gợi.

RỐI LOẠN XUNG ĐỘNG Xung động, sự thôi thúc

sinh học cơ bản của xung lực. hoặc mục đích mà mọi cơ thể nhằm đạt đến mục tiêu, là một chiều khác của hành vi, quan trọng và có thể quan sát được, mặc dù thường bị coi nhẹ phần nào. Một lần nữa, người ta ghi nhận những sự khác nhau bình thường rất rộng về súc mạnh của xung động với hành động và tư tưởng, và những sự khác nhau cá biệt này tồn tại suốt đời. Nhiều loại bệnh não (nhất là những bệnh liên lụy đến các phần hố mắt giữa của thùy trán) làm giảm xung động, đi đối với thờ ơ hoặc thiếu quan tâm đến kết qủa của hành động. Trong những trường hợp như thế này mọi khía cạnh khác đo đạc được của chức năng tâm trí có thể vẫn bình thường. Thiếu xung động về mặt bệnh lý hoặc *mất ý chí* có thể đạt đến cực độ - đến mức câm lặng hoặc bất động, một trạng thái đôi khi gọi là *câm bất động. Chậm phát triển tâm vận động* là mức nhẹ hơn của cùng trạng thái và là một đặc điển của cả bệnh não và trầm cảm.

MẤT THẤU HIỂU Thấu hiểu là trạng thái nhận thức đầy đủ bản chất và mức độ suy giảm của mình, trở nên rối loạn rõ ràng hoặc bị loại bỏ trong mọi loại bệnh não gây ra những rối loạn hành vi phức hợp. Bệnh nhân bị rối loạn này ít khi tìm lời khuyên hoặc giúp đỡ vì bệnh. Thay vào đó, gia đình thường đưa người đó đến thầy thuốc. Chính vì thế những bệnh gây bất thường tâm trí cao độ hoặc phức tạp không chỉ gợi lên những thay đổi quan sát được về tâm trạng và hành vi, mà còn làm thay đổi hoặc làm giảm khả năng tự quan sát của bệnh nhân.

Tiếp cận bệnh nhân.

Đứng trước một bệnh nhân có một hoặc nhiều rối loạn, thầy thuốc phải chấp nhận những quy định khám để bộc lộ đầy đủ suy giảm về khái niệm và trí lực. Những bất thường về tư thế, cảm giác, vận động và phản xạ không thể dựa hoàn toàn vào suy giảm thần kinh đã được chứng minh, mà nên nhớ rằng, sự liên kết của vùng viền của não có thể bị hư hại nặng mà không có dấu hiệu thần kinh thuộc các loại này có thể chứng minh được.

Việc đánh giá bệnh nhân ban đầu bao gồm: (1) lịch sử đáng tin cậy của bệnh nhân, (2) kết quả khám tâm trí, cái gọi là tình trạng tinh thần, (3) kết quả khám thần kinh còn lại và , (4) dùng những xét nghiệm đặc biệt bao gồm nội tiết, sinh hóa và độc chất. CT hoặc MRI, chọc cột sống, điện não đồ, đôi khi cần chụp mạch máu.

Lịch sử bệnh luôn luôn cần bổ sung bằng những thông tin thu nhập ở người không phải là bệnh nhân. Vì không thấu hiểu nên thường thường bệnh nhân không nhận thức được bệnh của mình. Thực tế họ có thể không biết cả than phiền của mình. Cần phải thẩm tra đặc biệt hành vi chung của bệnh nhân, sự điều chỉnh xã hội, khả năng làm việc, thói quen cá nhân và lịch sử gia đình.

Khám có hệ thống tình trạng tinh thần phải đạt các câu trả lời cho những câu hỏi sau:

1- Thấu hiểu (bệnh nhân trả lời những câu hỏi về những triệu chứng chính):

Anh thấy có khó khăn gì? Anh có bị ốm không? Bệnh của anh bắt đầu từ khi nào?

2- Định hướng:

a) Hiểu biết về bản sắc cá nhân và tình huống hiện nay:

Tên anh là gì? Anh làm nghề gì? Anh sống ở đâu? Anh có gia đình chưa? Hiện nay anh làm gì?

b) Địa điểm. Chỗ anh ở hiện tại gọi là gì? Anh đến đây bằng cách nào? Anh ở tầng thứ mấy? Bàn của người thư ký hoặc bảo mẫu ở đâu? hoặc phòng tắm ở đâu?

c) Thời gian. Hôm nay là ngày mấy? Hôm nay là thứ mấy trong tuần? Bây giờ là mấy giờ nào? Anh đã ăn gì? Ngày nghỉ cuối tuần khi nào?

3- Trí nhớ.

a) Trí nhớ xa. Anh kể cho tôi biết tên các con của anh và ngày sinh của chúng? Anh lấy vợ khi nào? Tên thời con gái của mẹ anh là gì? Tên thầy giáo đầu tiên ở trường của anh là gì? Anh đã làm những công việc gì?

b) Gần đây. Anh cho tôi biết bệnh gần đây của anh (so sánh với các lời trước). Hôm nay anh ăn sáng cái gì? Tên tôi là gì? Hoặc tên người bảo mẫu là gì? Hôm nay làm thử nghiệm gì? Các đầu đề trên báo hôm nay là gì? Kể cho bệnh nhân một câu chuyện đơn giản, nói hoặc viết, và yêu cầu nhớ lại sau 3-5 phút.

c) Nhớ lại ngay lập tức (trí nhớ ngắn hạn). Nhắc lại các con số này theo tôi (cho một loạt 3, 4, 5, 6, 7 sau đó 8 con số với tốc độ mỗi giây một số). Bây giờ cho bệnh nhân một loạt con số, rồi bảo họ nhắc lại theo thứ tự ngược lại.

d) Thử nhìn. Cho bệnh nhân xem một tranh có

nhiều hình ảnh rồi hỏi xem họ thấy những gì và xem có chỗ nào không đúng.

4- Những thông tin chung.

Hỏi tên các chủ tịch, những nhân vật lịch sử nổi tiếng hoặc tên các con sông lớn, hoặc thành phố lớn. Bảo bệnh nhân kể tên 10 loại quả, 10 loại hoa, 10 loại rau càng nhanh càng tốt.

5- Khả năng hoạt động tâm trí kéo dài.

a) Tính toán. Thử khả năng cộng trừ, nhân và chia.

Trừ hàng loạt 7 hoặc 3 với 100 là một thử nghiệm tính toán cũng như tập trung.

b) Tư duy trừu tượng. Xem bệnh nhân có thể phát hiện những chỗ giống nhau và khác nhau giữa các lớp vật thể, hoặc giải thích một câu cách ngôn của một chuyện ngụ ngôn.

6- Hành vi chung (thái độ, tác phong, sự chú ý, cách ăn mặc...)

a) Nội dung tư tưởng. Những ý nghĩ ngự trị tư tưởng của bệnh nhân? Bệnh nhân có tin rằng tư tưởng và hành động của mình bị người khác kiểm soát hoặc truyền đi. Có hư giác và ảo tưởng không? Lời nói hấp tấp hay không nói?

b) Tính khí. Bệnh nhân vui hay buồn? Họ cảm nghĩ gì? Có nóng nảy, lo lắng hay e sợ? Phát hiện cảm nghĩ gì qua lời nói, thái độ hoặc nét mặt?

7- Những thử nghiệm đặc biệt về các chức năng khu trú của não? Thử nghiệm cầm, nắm và mút; thử nghiệm mất nói, vận hành hai tay, chức năng cảm giác của não. Khuyết tật thị trường, thử nghiệm khả năng về mặt đồng hồ, bản đồ nước Mỹ hoặc Châu Âu, sàn nhà bệnh nhân...

Để tranh thủ sự hợp tác đầy đủ của bệnh nhân, thầy thuốc phải chuẩn bị cho họ những câu hỏi thuộc loại này. Nói cách khác, phản ứng đầu tiên của bệnh nhân là lúng túng hoặc giận dữ, bởi vì họ cho rằng tinh thần của mình không lành mạnh. Trấn an họ rằng đây không phải thử nghiệm trí lực hoặc sự lành mạnh; làm như vậy có lợi.

Những phương pháp chính quy, khám khả năng tâm trí của người lớn, như thang trí lực người lớn của Wechsler (Wechsler Adult Intelligance Scale) (WAIS) được dùng rộng rãi. Sự không thống nhất giữa các thử nghiệm từ vựng, bổ sung tranh, ghép các đồ vật làm thành một nhóm (liên quan tốt tới trí lực trước khi mắc bệnh và tương đối bền (có sức chịu đựng) đối với bệnh não làm loạn trí, và các thử nghiệm số học, vẽ khối, ngón tay và tưởng tượng ngón tay (giảm trong chứng điên loạn) sẽ cung cấp một chỉ số về hư hỏng. Thang trí nhớ của Weschler là một phương pháp đáng tin cậy để lượng hóa mức độ rối loạn trí nhớ và còn giữ lại. Đặc biệt là ở những bệnh nhân có hội chứng quên Korsakoff, có sự sai lệch lạ lùng giữa thử nghiệm và WAIS và thang trí nhớ của Wechsler .

NHỮNG HỘI CHỨNG THÔNG THƯỜNG

MÊ SẢNG

Đặc điểm lâm sàng Được mô tả rõ nhất ở bệnh nhân nghiện rượu. Các triệu chứng thường phát triển sau 2 hoặc 3 ngày. Những thể hiện đầu tiên của cơn sắp xảy ra là khó tập trung, nóng nảy không yên, run, mất ngủ và chán ăn hầu hết trong 30% các trường hợp có một hoặc nhiều cơn giật toàn thân, là một dấu hiệu lớn đầu tiên của bệnh. Sự thanh thản của bệnh nhân bị rối loạn vì những giấc mộng khó chịu và ghê sợ hoặc ảo giác. Có thể mất phương hướng nhất thời như phát hiện bằng một nhận xét không thích hợp thỉnh thoảng xảy ra.

Những dấu hiệu ban đầu này nhanh chóng mở đường cho một bệnh cảnh lâm sàng, trong trường hợp nặng là một trong những bệnh cảnh nhiều màu sắc và bi đát trong y học. Tình trạng ý thức hư hỏng (bộ máy cảm giác "u ám") ở chỗ bệnh nhân thờ ơ và không thể nhận thức mọi yếu tố của tình huống.

Bệnh nhân có thể nói liên miên, song rời rạc, trông có vẻ đau khổ và bối rối, nét mặt như có vẻ bực bội và sợ sệt. Theo cách cư xử và nội dung lời nói của bệnh nhân, rõ ràng họ hiểu sai ý nghĩa của các sự vật hàng ngày và những âm thanh ở xung quanh, có những hư giác nhìn nghe và sờ sâu sắc, thường thuộc loại khó chịu. Lúc đầu bệnh nhân có thể nhất thời tiếp xúc với thực tế và thực sự có thể trả lời đúng đắn các câu hỏi, song một khi rơi vào tình trạng lú lẫn, rối rắm thì trả lời sai và không thể tư duy được một cách chặt chẽ không còn tự định hướng được nữa. Trước đó rất lâu, bệnh nhân không rũ bỏ được những hư giác, dù chỉ trong một giây, và không nhận ra gia đình hoặc thầy thuốc.

Thường có run mạnh và những động tác không yên. Mất ngủ hoặc chỉ chợp mắt. Mặt đỏ ra, đồng tử giãn, kết mạc sung huyết, mạch nhanh, cơ thể sốt. Mồ hôi ra nhiều, nước tiểu ít và đặc. Những dấu

hiệu hoạt động quá mức của hệ thần kinh tự chủ so với bất cứ dấu hiệu nào, sẽ phân biệt mê sảng với mọi tình trạng lú lẫn khác.

Ở hầu hết bệnh nhân, các triệu chứng dịu đi sau 3-5 ngày, mặc dù một số trường hợp có thể tồn tại dai dẳng trong nhiều tuần. Dấu hiệu chắc chắn nhất của chấm dứt cơn là ngủ yên và các khoảng sáng suốt kéo dài ra. Thường khỏi hoàn toàn. Hình thái nặng nhất sẽ kết thúc bằng tử vong trong một số ít trường hợp.

Mê sảng thay đổi mức độ rất nhiều, không những từ bệnh nhân này đến bệnh nhân khác, mà ngay cả ở cùng một bệnh nhân, hàng ngày hàng giờ. Ở bệnh nhân này thì thấy hội chứng đầy đủ, ở bệnh nhân khác lại chỉ thấy một hoặc vài thành tố. Ở dạng nhẹ nhất như thường thấy trong các bệnh là có sốt, thỉnh thoảng nghĩ lẩn thẩn và nói rời rạc, xen vào đó có những lúc rất sáng suốt. Hình thái này không có hoạt động tự chủ và vận động quá mức, đôi khi gọi là *mê sảng im lặng* (hoặc mê sảng ít vận động) và khó phân biệt với những trạng thái lú lẫn khác. Cuồng động và hưng phấn giống mê sảng cũng có thể diễn ra trong bệnh não do gan, giảm Na huyết và thoáng qua trong hạ đường huyết.

Giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh

Não của bệnh nhân chết vì *delirum tremens* thường chỉ rõ không có thay đổi bệnh lý có ý nghĩa. Những bệnh làm xuất hiện tổn thương tại chỗ ở não gây ra mê sảng bao gồm viêm não tủng ổ làm tắc mạch, viêm não do virus và chấn thương. Định khu các tổn thương này đáng chú ý đặc biệt. Có chiều hướng hay khu trú ở não giữa cao và dưới đồi, các thùy thái dương, làm liên lụy đến thể lưới hoạt hóa và hệ viền.

Những nghiên cứu của Penfield về vỏ não người trong khi thăm dò bằng phẫu thuật đã chỉ rõ tầm quan trọng của thùy thái dương gây ra các hư giác nhìn, nghe và ngửi. Khi tổn thương khu trú ở dưới đồi thì hư giác nhìn cơ thể thích, nhộn nhịp, kèm theo hiểu thấu tốt (hư giác cuống não Lhermitte).

Điện não đồ trong mê sảng có thể cho thấy hoạt động *theta* không thành ổ (5-7Hz), trở lại bình thường khi nào hết mê sảng.

Ở bệnh nhân khác, chỉ có điện thế thấp, hoạt động nhanh (11-20Hz), và trong mê sảng nhẹ hơn, thường thường không có bất thường nào.

Phân tích nhiều bệnh dẫn tới mê sảng chỉ gợi lên 3 cơ chế sinh lý khác nhau. Thứ nhất, ngừng rượu, thuốc ngủ, và những thuốc an thần khác sau một thời kỳ ngộ độc mạn tính là nguyên nhân thông thường nhất của mê sảng. Các thuốc này có tác dụng gây trầm cảm mạnh đối với một số vùng của hệ thần kinh trung ương. Có lẽ việc giải phóng và hoạt động quá mức của những phần này, sau khi ngừng thuốc, là cơ sở của mê sảng. Thứ hai, trong trường hợp nhiễm khuẩn, bệnh não nhiễm độc, hoặc mê sảng do thuốc gây nên như với atropin hoặc scopolamin, tình trạng mê sảng có thể do tác động trực tiếp của độc tố hoặc hóa chất ở cùng những phần đó của não. Thứ ba, các tổn thương phá hủy, như ở thùy thái dương khi bị chấn thương hoặc viêm não do herpessimplex, có thể gây ra mê sảng do rối loạn chức năng của những vùng đặc biệt này.

NHỮNG TÌNH TRẠNG LÚ LẪN CẤP TÍNH KẾT HỢP VỚI GIẢM TỈNH TÁO VÀ GIẢM HOẠT ĐỘNG TÂM VẬN ĐỘNG

Đặc điểm lâm sàng

Trong hầu hết các trường hợp điển hình nhất, mọi chức năng tâm trí đều giảm tới ở một mức độ nào đó, song sự tỉnh táo, sự chú ý và khả năng nắm bắt mọi yếu tố của tình huống trực tiếp bị ảnh hưởng nhiều nhất. Ở hình thái nhẹ nhất, bệnh nhân có thể bình thường; chỉ việc không thu lại và tái hiện những cái xảy ra trước đó ít giờ hoặc ít ngày bộc lộ ra chức năng tâm trí không thỏa đáng. Bệnh nhân lú lẫn rõ hơn, thường dành nhiều thời gian ngồi nghỉ mà không muốn làm những cái mà bệnh nhân có thể làm được thích hợp. Chỉ những động tác tự động hơn và trả lời bằng nói là thực hiện thích hợp, và những cái này có thể cho phép người khám thu thập được ở bệnh nhân một số câu trả lời thích hợp và đúng với các câu hỏi về tuổi, nghề nghiệp và chỗ ở. Phản ứng chậm và không dứt khoát, và bệnh nhân khó chịu đựng được một sự trò chuyện. Bệnh nhân có thể buồn ngủ nhiều hơn bình thường. Trả lời có chiều hướng đột ngột, nói nhát gừng và máy móc. Thường thấy rối loạn tri giác làm giải thích sai tiếng nói, các sự vật thông thường và hành động của người khác. Thường khó tìm ra bệnh nhân đang hư giác hay không, nghĩa là nghe và nhìn thấy những cái không có hoặc giải thích sai hoàn toàn những kích thích trong môi trường.

Tri giác không thỏa đáng và quên là do một tình trạng thường xuyên hoang mang. Không nhận biết

được chung quanh và mất mọi cảm giác thời gian, bệnh nhân nhắc lại cùng vấn đề và có cùng nhận xét lúc nào cũng vậy. Có thể có nóng nảy hoặc không. Một số bệnh nhân cực kỳ hoài nghi, đòi hỏi và hung bạo. Trên thực tế, một khuynh hướng paranoia có thể là đặc điểm rõ nhất và khó chịu nhất của bệnh.

Mê sảng càng sâu thì trò chuyện càng khó và đến một giai đoạn nào đó, bệnh nhân không chú ý và không trả lời nhiều cái đang diễn ra. Trả lời câu hỏi có khi chỉ một từ hoặc một câu ngắn, nói nhỏ, giọng run run hoặc nói thầm, hoặc bệnh nhân có thể câm lặng. Ở các giai đoạn xa nhất, lú lẫn mờ đường cho sững sờ và cuối cùng hôn mê. Khi khá lên, vẫn còn một giai đoạn sững sờ và lú lẫn diễn ra theo trật tự ngược lại. Điều này thông báo cho biết một loại lú lẫn là biểu hiện của các quá trình bệnh và nặng nhất là sẽ gây hôn mê.

Ở những trường hợp điển hình nhất, loại tình trạng lú lẫn này khác với mê sảng; trường hợp khác có nóng nảy và không yên, cao hơn bình thường, người ta khó nhận thấy sự giống nhau giữa cái này và cái kia. Cũng tương tự như thế, khi mê sảng có biến chứng thêm một bệnh chồng lên sững sờ (chẳng hạn, delirum tremens với viêm phổi, viêm màng não hoặc bệnh não do gan, có thể khó phân biệt mê sảng với những tình trạng lú lẫn khác.

Khi ý thức u ám tối thiểu và bị lẫn bắt đầu âm thầm và kéo dài vài ba tuần, nó có thể giống điên loạn. Lipomski gọi đó là "điên loạn đảo ngược được", và cho rằng nó là một tình trạng trung gian giữa mê sảng và điên loạn, và còn có thể có tiềm năng đảo ngược. Ta nên phân loại nó là một tình trạng lú lẫn kéo dài.

Giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh Các tình trạng lú lẫn rất khác nhau và thường kết hợp với rất nhiều bệnh khó có cơ sở giải phẫu và sinh lý bệnh chung. Nói chung, hay gặp tổn thương ở bán cầu phải (không trội) nhất là các phần sau. Các tổn thương thiếu máu cục bộ rộng ở thùy đỉnh có chiều hướng làm cho bệnh nhân ít hoạt động, vô cảm và không nhận thức được những bất lực thần kinh của mình, mất phương hướng và thờ ơ thường kết hợp vào (xem chương 24). Chỉ khi tổn thương khá lớn gây ra liệt nửa người, rối loạn cảm giác nửa người hoặc bán manh đồng danh thì bản chất thành ổ của tổn thương mới rõ. Nhồi máu đồi thị đặc biệt bên trội, thường kết hợp với tình trạng lú lẫn kèm theo rối loạn trí nhớ gần. Tình hình bệnh này có thể dai dẳng nhiều ngày hoặc nhiều tuần, song thường khỏi.

Hay gặp hơn, cơ sở của tình trạng lú lẫn là một bệnh chuyển hóa cấp tính và những thay đổi bệnh lý, nếu phát hiện được, thì ở cả hai bên và tỏa lan. Thiếu O_2, tăng đường huyết, và một vài ngộ độc thuốc là những nguyên nhân được thừa nhận, được chứng minh thêm bằng phân tích thích hợp sinh hóa máu, nước não tủy và nước tiểu. Đầu mối của những rối loạn sinh hóa này thường do những thay đổi hô hấp , run lập cập, rung giật cơ, run phản xạ đồng tử vẫn còn. Điều chỉnh những rối loạn sinh hóa có thể đưa đến cải thiện nhanh bệnh của bệnh nhân. Bảng 23-1 phân loại những bệnh gây ra mê sảng và lú lẫn.

Bảng 23-1. Phân loại mê sảng và những tình trạng lú lẫn cấp tính.

I. Mê sảng.

A. Trong một bệnh nội khoa hoặc ngoại khoa (không có dấu hiệu thần kinh thành ổ hoặc một bên; nước não tủy thường trong).

1. Tình trạng sau phẫu thuật (thiếu oxy) và sau chấn động.
2. Bệnh có sốt, viêm phổi, thương hàn, sốt rét, nhiễm khuẩn huyết do liên cầu, thấp khớp.
3. Ngộ độc tuyến giáp và ngộ độc ACTH (hiếm).

B- Trong bệnh thần kinh có dấu hiệu thành ổ hoặc một bên, hoặc nước não tủy thay đổi.

1. Tổn thương mạch máu, tân sản hoặc chấn thương, đặc biệt khi liên lụy đến các thùy thái dương và phần trên thân não.
2. Viêm màng não do lao hoặc vi khuẩn cấp tính.
3. Chảy máu dưới màng nhện.
4. Viêm não virus hoặc viêm não-màng não, đặc biệt viêm não do herpes simplex

C- Trong các tình trạng cai nghiện, ngộ độc ngoại lai, và sau co giật (dấu hiệu của các bệnh nội khoa, ngoại khoa và thần kinh khác không có hoặc phù hợp).

1. Ngừng rượu (delirum tremens), thuốc ngủ, thuốc an thần (không phải thuốc ngủ), sau nhiễm độc mạn tính.
2. Nhiễm độc thuốc: amphetamin, long não,

caffein, ergot, scopolamin, atropin...

3. Mê sảng sau co giật.

II- Những tình trạng tổ lẫn cấp tính kết hợp với giảm hoạt động tâm - vận động.

A- Kết hợp với một bệnh nội hoặc ngoại khoa (không có dấu hiệu thần kinh thành ổ một bên; nước não tủy trong).

1. Rối loạn chuyển hóa: sững sờ do gan, ure huyết, thiếu oxy, thừa CO_2 trong máu, hạ đường huyết, bệnh do porphyrin, mất cân bằng điện giải.
2. Các bệnh sốt.
3. Suy tim sung huyết kèm thiếu O_2.
4. Tình trạng sau mổ và sau chấn thương.

B- Kết hợp với ngộ độc thuốc (không có dấu hiệu thành ổ một bên, nước não tủy trong): thuốc phiện, thuốc ngủ, các chất an thần khác thường gặp ở đây nhiều hơn so với mê sảng

1. Bệnh mạch máu não, u, áp xe.
2. U máu dưới màng cứng.
3. Viêm màng não.
4. Viêm não.
5. Bệnh già hoặc bệnh não khác kết hợp với nhiễm khuẩn có sốt, phản ứng thuốc, suy tim, hoặc một bệnh nội hoặc ngoại khoa khác (điên loạn bị che lấp).

SA SÚT TRÍ TUỆ. Thuật ngữ *sa sút trí tuệ* dùng trong cách nói thông thường về thần kinh, thường chỉ một hội chứng lâm sàng bao gồm suy giảm trí nhớ, mất các chức năng tâm trí khác do bệnh mạn tính thoái hóa não tiến dần. Một định nghĩa như vậy quá hẹp. Hội chứng sa sút trí tuệ không chỉ đặc trưng bằng hư hỏng trí lực mà còn cả những hành vi bất thường và thay đổi nhân cách. Hơn nữa, thật phi lôgic nếu để riêng ra một chùm những triệu chứng não trên cơ sở nhịp điệu tiến triển và thời lưu của chúng. Bởi có nhiều tình trạng sa sút trí tuệ do nhiều nguyên nhân và nhiều cơ chế, và bởi thoái hóa trường diễn các nơron chỉ là một trong nhiều nguyên nhân, cho nên, đúng hơn là nên nói *các sa sút trí tuệ* hoặc *các bệnh làm loạn trí*.

Một khái niệm khác cần nói rõ là coi sa sút trí tuệ là mất toàn bộ trong đó mọi chức năng trí lực đều bị ảnh hưởng ít nhiều ngang nhau. Khi phân tích cẩn thận cái sau này sẽ tìm thấy chúng bao gồm nhiều chức năng riêng, mặc dù có liên quan, như trí nhớ, nói lưu loát, khả năng sử dụng các ký hiệu toán học, hiểu các quan hệ thị giác - không gian, suy nghĩ (tư duy) trừu tượng và giải quyết vấn đề. Mỗi một chức năng này (trừ tư duy) có giải phẫu học xác định ở não, do đó có thể bị ảnh hưởng riêng biệt do bệnh. Chẳng hạn, trí nhớ giữ lại bao gồm những cơ chế nơron ở hai bên, các phần dưới - giữa của thùy trán, và cơ chế ngôn ngữ nằm ở vùng cạnh sylvius của bán cầu trái (trội). Cho nên không có gì lạ là các bệnh làm loạn trí có thể ảnh hưởng đến một số chức năng trí lực nổi bật hoặc kết hợp, và thành những chuyển đoạn khác nhau.

Một điểm quan trọng khác là hầu hết các bệnh làm loạn trí xuất hiện lúc lớn tuổi hoặc đứng tuổi. Trong 17 loạt bao gồm 15.000 người trên 60 tuổi, tỷ lệ trung bình mắc điên loạn nặng là 4,8%. Năm 1983, theo Jerry và Katzman, ở Mỹ có 1,3 triệu bệnh nhân bị điên loạn nặng và thêm 2,8 triệu bị rối loạn trí lực nhẹ và vừa. Bởi dân số già ở thế giới phương Tây tăng lên cả về tỷ lệ dân cư và con số tuyệt đối, cho nên, quy mô của các vấn đề y học có báo động. Cuối cùng, cần phải nhấn mạnh các sa sút trí tuệ ở người già, cần phải coi những hậu quả không tránh khỏi của tuổi già, và những bệnh liên quan đến tuổi già, trong đó có 15% chữa khỏi được (Wells, 1981).

Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng hay thấy nhất và nguyên mẫu nhất là ở những người mắc bệnh Alzheimer. Những dấu hiệu sớm nhất của sa sút trí tuệ có thể hết sức tế nhị, khiến cả thầy thuốc tinh ý nhất vẫn có thể bỏ qua. Thường thường một người tinh ý hoặc bà con của bệnh nhân hoặc một nhân viên là người đầu tiên nhận biết được sự thiếu sáng suốt, sự nóng nảy, không chú ý, quên và không làm được theo những chuẩn thông thường; sau này bị đãng trí và thờ ơ; không có khả năng tư duy trong sáng như thường lệ, sức hiểu chung giảm, kể cả sự kiên trì trong lời nói, hành động và suy nghĩ, trí nhớ giảm, đặc biệt là những sự kiện xảy ra mới đây. Thường thường có thay đổi tính khí, hay gặp dưới dạng vô cảm hơn là trầm cảm, hoặc phấn khởi. Cũng có thể thấy tính tình dễ thay đổi, nghĩa là khi có sự khêu gợi dễ dao động từ cười sang khóc. Lầm lẫn trong các thái độ về xã hội và ứng xử, và lập luận bị rối loạn, có trường hợp xảy ra sớm, có trường hợp xảy ra muộn. Những ý tưởng paranoia, ảo tưởng, đôi

khi có hư giác có thể phát triển.

Bảng 23-2. Phân loại lâm sàng sa sút trí tuệ.

I- Những bệnh trong đó sa sút trí tuệ thường là dấu hiệu duy nhất của bệnh thần kinh hoặc nội khoa.

A. Bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ tuổi già.

B. Bệnh Pick.

II- Những bệnh trong đó sa sút trí tuệ kết hợp với những dấu hiệu thần kinh khác song không có dấu hiệu bệnh nội khoa khác rõ rệt.

A. Nhất thiết kết hợp với các dấu hiệu thần kinh khác.

1. Múa giật Huntington (múa giật, múa vờn).
2. Rối loạn dinh dưỡng chất trắng: bệnh Schilder, loạn dưỡng adrenalin - chất trắng, loạn dưỡng chất trắng dị sắc, các bệnh làm mất myelin có liên quan (yếu cơ co rít, bại giả hành tủy, mù, điếc).
3. Lipofuscinosis và những bệnh ứ mỡ khác (động kinh rung giật cơ, mù, co rít, thất điều tiểu não).
4. Động kinh rung giật cơ (rung giật tỏa lan, động kinh toàn thân, thất điều tiểu não).
5. Bệnh Crentzfeldt-Jacob (rung giật cơ tỏa lan và thất điều tiểu não)
6. Thoái hóa não - tiểu não (thất điều tiểu não kiểu trám - cầu tiểu não và những kiểu khác).
7. Thoái hóa não - hạch đáy (mất vận hành, cứng đờ) và bại trên nhân (liệt nhìn thẳng chầm chầm, loạn trương vùng cổ).
8. Sa sút trí tuệ cùng với liệt cứng hai chân
9. Vôi hóa hạch đáy (không rõ nguyên nhân và thiểu năng cận giáp).
10. Bệnh Hallervorden - Spatz (các dấu hiệu bó tháp và ngoại tháp).
11. Sa sút trí tuệ cùng với bệnh Parkinson (run, cứng đờ, vận động chậm).

B- Thường kết hợp với những dấu hiệu thần kinh khác.

1. Xơ cứng mạch máu não và nhồi máu, thiếu máu cục bộ.
2. U não, nhất là u vỏ bọc ở thùy trán và thùy thái dương, thể chai.
3. Chấn thương não (dụng giập não, chảy máu não giữa, u máu mạn tính dưới màng cứng).
4. Bệnh Marchiafava - Bignami (mất vận hành và những dấu hiệu thùy trán khác).
5. Não nước áp lực bình thường (gần như bao giờ cũng mất vận hành dáng đi và đôi khi ỉa dái không tự chủ.
6. Nhiễm khuẩn mạn tính hệ thần kinh trung ương: liên cầu, toxoplasma, điên loạn kết hợp với bệnh SIDA.

III- Những bệnh trong đó sa sút trí tuệ thường kết hợp với dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của các bệnh nội khoa khác.

A- Thiểu năng tuyến giáp.

B- Bệnh Cushing

C- Các tình trạng suy dinh dưỡng như pellagre, hội chứng Wernick - Korsakoff và thoái hóa kết hợp bán cấp cột lưng và não (thiếu vitamin B12).

D- Liệt nhẹ do giang mai thần kinh toàn thân và giang mai màng não - mạch máu.

E- Thoái hóa gan hình đậu có tính gia đình và mắc phải.

F- Ngộ độc thuốc mạn tính (thuốc ngủ và những thuốc an thần khác).

Hình thành một quy tắc là bệnh nhân ít hiểu hoặc không hiểu những thay đổi này trong hành vi và không thấu hiểu ý nghĩa của chúng. Tuy vậy, khi mới bị, bệnh nhân có thể nhận thức được khả năng của mình suy giảm và trở nên trầm cảm vì cái đó.

Khi bệnh tiến triển, nhất là trong những bệnh thoái hóa thì mất hầu hết các khả năng trí lực. Lời nói và ngôn ngữ bị rối loạn nhất loạt . Không thể tìm từ hoặc tên thích hợp. Đọc nhầm các từ. Không đọc hiểu và nghe hiểu được. Về sau ỉa đái không tự chủ được, đáp ứng giảm và cuối cùng thêm vào bệnh cảnh lâm sàng là sự câm lặng. Những rối loạn thực thể thứ phát có thể xảy ra. Ăn uống lúc mới mắc bệnh có thể tăng, về cuối thường hạn chế, và kết quả là gầy mòn. Di chuyển không được, những vận động tùy ý phối hợp kém. Một bệnh có sốt hoặc một rối loạn chuyển hóa sẽ làm tăng lú lẫn rõ rệt, thậm chí sững sờ hoặc hôn mê, chỉ rõ tình trạng bấp bênh của bù trừ não.

Cuối cùng, bệnh nhân nằm tại giường suốt ngày và chết vì viêm phổi hoặc một nhiễm khuẩn khác chen vào. Toàn bộ quá trình có thể tiến triển trong vài tháng và thường là vài năm.

Nhiều thay đổi hành vi là kết quả trực tiếp (nghĩa là những triệu chứng tiên phát) của bệnh thuộc hệ thần kinh; những triệu chứng khác là thứ phát đó là những phản ứng với thảm họa mất tinh thần. Thí dụ: người loạn trí tìm sự cô đơn để che dấu buồn rầu và như thế tỏ ra cách ly với xã hội hoặc vô cảm. Một điều nữa là sự ngăn nắp quá đáng có thể là một cố gắng để bù trừ trí nhớ suy giảm, lo sợ, buồn rầu hoặc nóng nảy có thể phản ánh không thỏa mãn đúng với cuộc sống cần thu hẹp. Hình như ở một trạng thái hư hỏng khá lâu rồi, mà bệnh nhân vẫn còn có thể phản ứng với bệnh và những người chăm sóc.

Các bệnh thoái hóa có thể kết thúc bằng sự hoàn toàn mất vỏ não. Bệnh nhân nằm mở mắt nhưng không nhận thức được cái gì đang diễn ra. Không bao lâu bệnh nhân sẽ không nói hoặc không trả lời các mệnh lệnh lời nói. Không quan tâm đến ăn hoặc uống mặc dù vẫn nuốt được khi cho thức ăn, thức uống vào miệng. Cơ mặt và các chi cứng đờ, tăng phản xạ gân và đôi khi có dấu hiệu Babinski. Nổi bật là sự cầm nắm và mút. Ỉa đái không tự chủ.

Giải phẫu bệnh và sinh lý bệnh Bệnh thường liên quan đến bệnh thực thể rõ ràng của não và não trung gian. Tóm lại, chẳng hạn bệnh Alzheimer - phức hợp sa sút trí tuệ tuổi già và bệnh Pick, quá trình chủ yếu là thoái hóa và mất các tế bào thần kinh ở các vùng liên kết của vỏ não, cùng với sự thay đổi thứ phát ở chất não trắng. Thoái hóa các nơron giới hạn ở đồi thị cũng có thể gây ra sa sút trí tuệ. Những bệnh khác như múa giật Huntington và thoái hóa lưng não và não - hạch đáy, kết hợp với thoái hoá các nơron ở nhân vỏ hến và nhân đuôi. Bệnh xơ cứng mạch máu cũng có thể đưa đến nhiều ổ nhồi máu khắp đồi thị, hạch đáy, thân não và não, cùng với điên loạn.

Não bị liên lụy có thể bao gồm các vùng phóng chiếu vận động, cảm giác hoặc thị giác cũng như các vùng liên tưởng. Bệnh tương đối hiếm, trong đó tinh thần bị hư hỏng, lấn át bệnh cảnh lâm sàng, gọi là *sa sút trí tuệ nhồi máu nhiều chỗ*. Chấn thương có thể gây dụng giập các hồi não, đặc biệt các phần dưới và trước thùy trán và thùy thái dương, cũng như hoại tử và xuất huyết ở não giữa, tổn thương trách nhiệm về sững sờ, hôn mê hoặc sa sút trí tuệ kéo dài. Hầu hết bệnh gây ra sa sút trí tuệ có tổn thương lan rộng; thùy trán và thùy thái dương bị nhiều hơn các phần não khác.

Ngoài cơ chế phá hủy mô não, có thể có những cơ chế khác tác động trong một số trường hợp. Áp lực não trong sọ tăng lên trường diễn hoặc não nước mạn tính (các não thất to, cho nên áp lực có thể không quá 180 mmHg) bất kỳ nguyên nhân gì thường kết hợp với rối loạn chức năng tâm trí toàn bộ. Dáng đi cũng thường rối loạn. Dè ép chất não trắng là yếu tố chính. Dè ép một hoặc hai bán cầu não do u máu mạn tính dưới màng cứng có thể gây rối loạn rộng chức năng vỏ não. Một quá trình viêm tỏa lan thì ít nhất cũng là một phần cơ sở của điên loạn trong giang mai và một số nhiễm virus như viêm não do herpes simplex. Sau hết, nhiều bệnh nhiễm độc và chuyển hóa đã bàn đến ở các chương có thể ngăn cản chức năng thần kinh trong một thời gian, và tạo ra bệnh cảnh lâm sàng giống như sa sút trí tuệ, nếu như không giống hệt. Phải nghĩ rằng môi trường sinh hóa thay đổi đã ảnh hưởng đến chức năng nơron.

Phân loại các sa sút trí tuệ

Không phải tất cả những liệt kê ở bảng 23-1 là có tầm quan trọng như nhau trong nguyên nhân của sa sút trí tuệ. Có một số bệnh hiếm gặp. Trong số 84 bệnh nhân có sa sút trí tuệ tiền tuổi già đã được xác định (tuổi ít nhất là 65) cho vào trung tâm thần kinh học của Anh, 58% teo não, có lẽ kiểu Alzheimer, 10% sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều chỗ. Bởi đây là bệnh viện thần kinh tiếp nhận đầu tiên, cho nên tỷ lệ u cao, gần 10%. Não nước áp lực bình thường, sa sút trí tuệ do rượu, bệnh Creutzfeldt - Jacob, múa giật Huntington, di chứng sau chấn thương và nghiện rượu là nguyên nhân của 30% còn lại. Ở dân số già (trên 65 tuổi), teo não tìm thấy ở khoảng 80% và sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều chỗ là 15% (Tomlinson). Có lẽ các thống kê do Wells thu thập khi điều tra bệnh nhân bị sa sút trí tuệ vào bệnh viện của Viện đại học là tiêu biểu nhất. Các thống kê này được trình bày ở bảng 23-3.

Chẩn đoán phân biệt

Công việc đầu tiên đối với loại bệnh nhân này là nắm chắc vấn đề trung tâm: thoái hóa toàn bộ tiến dần về trí lực và thay đổi nhân cách. Có thể cần phải khám bệnh nhân nhiều lần trước khi tin vào những kết quả lâm sàng tìm thấy. Về mặt này, dùng

các thang đã chuẩn hóa để đánh giá sa sút trí tuệ, như thang Blessed, có thể có lợi.

Một khuyết điểm dễ mắc phải là cho rằng chức năng tâm trí bình thường nếu bệnh nhân chỉ than phiền nóng tính, mệt, mất ngủ hoặc những triệu chứng thể xác không rõ và gán cho bệnh là những rối loạn tâm bệnh. *Điều này có thể tránh được nếu luôn luôn nhớ rằng, những rối loạn đó ít khi bắt đầu ở tuổi trung niên hoặc đứng tuổi.* Một quy tắc thực tế là nghĩ rằng mọi tâm bệnh bắt đầu ở thời kỳ này đều do hoặc bệnh thực thể của não, hoặc loạn tâm trầm cảm.

Mất nói nhẹ không nên nhầm với sa sút trí tuệ. Những bệnh nhân mất nói không tự tin, lời nói của họ có thể rời rạc. Hơn nữa, họ có thể lo lắng và trầm cảm một cách vô lý. Chú ý cẩn thận đến thực hiện nói ở những bệnh nhân này sẽ dẫn tới chẩn đoán đúng đắn trong hầu hết các trường hợp và quan sát tiếp sẽ tìm ra được hành vi của họ, trừ có liên quan đến rối loạn ngôn ngữ đều trong giới hạn bình thường.

Những bệnh nhân trầm cảm là một vấn đề khác. Họ có thể nhận xét chức năng tâm trí của họ kém, hoặc họ quên và không thể tập trung. Xem xét tỷ mỷ những nhận xét này, sẽ cho thấy họ có thể nhớ thực sự những chi tiết về lịch sử của mình và không có thay đổi định tính trong chức năng nhận thức. Khó khăn của họ là hoặc thiếu nghị lực và quan tâm, hoặc lo lắng chúng ngăn cản tập trung chú ý vào một cái gì đó, trừ những vấn đề riêng của mình. Ngay cả các thử nghiệm tâm trí, họ cũng làm không đúng vì cảm xúc, rất giống như một sinh viên lo lắng làm bài sai khi vào thi. Khi bệnh nhân bình tĩnh, nhờ được trấn an và có nhiều thì giờ hơn để làm những thử nghiệm thì chức năng tâm trí sẽ tốt hơn, điều này chỉ rõ rằng tâm trí không bị hư hỏng. Những bệnh nhân cuồng hứng nhẹ có thể làm thử nghiệm trí lực sai vì họ lo lắng và đãng trí. Nên nhớ rằng những người sa sút trí tuệ, trừ các giai đoạn đầu của bệnh thì ít khi có thấu hiểu đủ để than phiền về tâm trí hư hỏng của mình; những người chấp nhận trí nhớ kém ít khi hiểu được mức độ bất lực. Thầy thuốc đừng bao giờ tin vào những lời của bệnh nhân liên quan đến hiệu lực của chức năng tâm trí, và luôn luôn phải đánh giá các thử nghiệm của tình trạng cảm xúc và động cơ, khó nhất khi làm thử nghiệm với những bệnh nhân loạn trí nhẹ, lại có trầm cảm và CT cho thấy não rộng ra ít nhiều, thậm chí tới mức xuất hiện vấn đề não nước áp lực bình thường. Đôi khi có trầm cảm thêm vào thì chỉ có thể biết chắc được bằng cách dùng thử thuốc chống trầm cảm theo kinh nghiệm.

Một vài rối loạn chuyển hóa hoặc nội tiết, như thiểu năng tuyến giáp, điều trị bằng ACTH, bệnh Cushing hoặc bệnh Addison, hoặc tình trạng hậu sản, có thể gây khó khăn cho chẩn đoán, vì bệnh cảnh lâm sàng hết sức khác nhau. Một số bệnh nhân có vẻ sa sút trí tuệ, còn số khác thì loạn tâm lú lẫn cấp tính; nếu tính khí thay đổi hoặc ảo tưởng nổi bật, nó sẽ gợi lên loạn tâm cuồng hứng-trầm cảm, hoặc tinh thần phân liệt. Trong những điều kiện như thế, có thể nhận biết mức độ lú lẫn nào đó, và trên cơ sở đó có thể loại trừ tinh thần phân liệt và loạn tâm cuồng hứng-trầm cảm. Nên nhớ rằng, các triệu chứng tâm trí bắt đầu tiếp diễn thì bao giờ cũng gợi lên một tình trạng lú lẫn mê sảng, vì các bệnh này thường đảo ngược được, phải phân biệt với các bệnh làm loạn trí (xem các phần trên).

Một khi đã quyết định bệnh nhân bị một bệnh làm loạn trí, thì bước tiếp theo là phải quyết định bằng khám thực thể cẩn thận xem có các dấu hiệu, hoặc chỉ dẫn khác của bệnh thần kinh hoặc nội khoa hay không. Điều này cho phép thầy thuốc xếp trường hợp đó vào một trong 3 loại phân loại lâm sàng (bảng 23-2), CT, MRI, điện não đồ, chọc cột sống và nghiên cứu độc chất chuyển hóa. Bước cuối cùng là quyết định dựa trên toàn bộ bệnh cảnh lâm sàng, bệnh thuộc loại nào trong ba loại. Điều này có thể khó làm. Nếu sa sút trí tuệ mới bắt đầu, do biến chứng của dùng thuốc, hoặc kết hợp với động kinh thùy thái dương hoặc một bệnh nội tiết, thì cần phải theo dõi một thời gian trước khi xác định chẩn đoán. Cuối cùng, điều quan trọng nên nhớ là chẩn đoán đúng các hình thái tâm bệnh chữa được (chẳng hạn liệt toàn thân, u máu dưới màng cứng, u não, ngộ độc thuốc mạn tính, não nước áp xuất bình thường, pellagra hoặc những tình trạng suy giảm khác, thiểu năng tuyến giáp), có tầm quan trọng thực tế lớn hơn là chẩn đoán các hình thái không chữa được.

SA SÚT TRÍ TUỆ TUỔI GIÀ VÀ NHỮNG BỆNH NÃO KHÁC CÓ THÊM BIẾN CHỨNG CÁC BỆNH NỘI HOẶC NGOẠI KHOA (SA SÚT TRÍ TUỆ U ÁM)

Nhiều bệnh nhân già nhập viện vì một bệnh nội hoặc ngoại khoa thường bị lú lẫn tâm trí. Có lẽ sự hư hỏng này là do bệnh não có trước trong hầu hết

trường hợp sa sút trí tuệ tuổi già kiểu bệnh Alzheimer, gia đình có thể biết hoặc không biết trước khi có biến chứng của bệnh phát ra. Những bệnh não khác (mạch máu, tân sản, mất myelin) cũng có tác dụng như thế.

Mọi đặc điểm lâm sàng nhận thấy trong các tình trạng lú lẫn cấp tính đều có thể có. Mức độ nặng thay đổi rất nhiều. Lú lẫn chỉ có thể phản ánh bất lực của bệnh nhân kể lại từng chuyển đoạn lịch sử bệnh, hoặc nặng quá khiến bệnh nhân thực sự là *non canpos mentis*.

Mặc dù hầu hết các bệnh có biến chứng có thể làm lộ ra lú lẫn, đặc biệt hay gặp nhất là bệnh nhiễm khuẩn, các tình trạng sau chấn thương hoặc sau phẫu thuật, nhất là sau chấn thương chấn động não, mổ đục nhân (trong trường hợp này lú lẫn là do nhất thời bị ngăn cản thị giác), suy tim sung huyết, bệnh hô hấp mạn tính, thiếu máu nặng, nhất là thiếu máu ác tính. Thường thường khó quyết định trong nhiều yếu tố, cái nào chịu trách nhiệm gây ra lú lẫn, và có lẽ không phải chỉ một yếu tố. Ở một bệnh nhân tim có loạn tâm lú lẫn chẳng hạn, có sốt nhẹ, dòng máu não ở bên rìa giảm, ngộ độc vì một hoặc nhiều thứ thuốc, chức năng thận quá kém, mất cân bằng nước và điện giải là nguyên nhân.

Khi những bệnh nhân này khỏi bệnh nội hoặc ngoại khoa thì họ thường trở lại trạng thái trước khi mắc bệnh, mặc dù có thiếu sót, lúc này gia đình và thầy thuốc cần chú ý nhiều hơn trước.

HỘI CHỨNG QUÊN

Hội chứng quên, hội chứng quên chuyện phiếm và loạn tâm Korsakoff là những từ dùng thay thế nhau để chỉ một rối loạn duy nhất, nhưng thông thường của chức năng nhận thức, trong đó trí nhớ bị rối loạn quá mức so với mọi yếu tố khác của tâm trạng và hành vi. Nó có hai đặc điểm nổi bật, mức độ nặng có thể khác nhau, song bao giờ cũng đi liền: (1) khả năng nhớ lại các sự kiện bị rối loạn và những thông tin khác đã được ghi lại trước khi phát ra bệnh (quên ngược) và (2) khả năng thu nhận những thông tin mới, nghĩa là học hoặc hình thành những ký ức mới (quên xuôi). Các chức năng nhận thức (nhất là khả năng tập trung, tổ chức không gian, trừu tượng hóa thị giác và lời nói) ít hoặc hoàn toàn không phụ thuộc vào trí nhớ cũng bị rối loạn, song tương đối ít. Bệnh nhân có chiều hướng không có sáng kiến và tính tự phát, thường thường thỏa mãn khả năng nhắc lại một loạt những con số hoặc một câu nói (trí nhớ tức thời) nguyên vẹn. Các ký ức mới bị ảnh hưởng nhiều hơn ký ức xa, song mức độ thì thay đổi theo bản chất và mức độ nặng của bệnh. *Chuyện phiếm* là làm sẵn những câu trả lời hoặc kể những chuyện tưởng tượng thì bao giờ cũng có, chủ yếu thấy ở giai đoạn bệnh cấp tính.

Định nghĩa loạn tâm Karsakoff cũng được xác định dựa trên chỗ một số mặt ứng xử và chức năng tâm trí vẫn nguyên vẹn. Bệnh nhân tỉnh táo, chú ý, đáp ứng và có thể hiểu từ nói và viết, có thể suy diễn thích hợp từ những tiền đề cho biết, có thể giải quyết vấn đề như kết luận theo trí nhớ xuôi của họ. Các đặc điểm "âm tính" này có tầm quan trọng đặc biệt, vì nó giúp phân biệt loạn tâm Korsakoff với một số rối loạn khác, trong đó suy giảm chủ yếu không phải ở trí nhớ giữ lại mà ở cơ chế tâm lý khá, chẳng hạn sự chú ý và tri giác.

Bảng 23-3. Tần số các bệnh não làm loạn trí (417 trường hợp)

Số lượng		Phần trăm.
Sa sút trí tuệ không rõ nguyên nhân *	199	47,7%
Sa sút trí tuệ do rượu (hội chứng Korsakoff)	42	10%
Sa sút trí tuê do nhiều yếu tố	39	9,4%
Não nước, áp lực bình thường	25	6%
Khối bên trong sọ	20	4,8%
Múa giật Huntington	12	2,9%
Ngộ độc thuốc	10	2,4%
Điên loạn sau chấn thương	7	1,7%
Những bệnh não khác được xác định (chảy máu dưới màng nhện, thiểu năng và tăng năng tuyến giáp, viêm não, thiếu O2, thiếu máu ác tính)	28	6,7%
Điên loạn giả		5,5%
Tinh thần phân liệt	5	
Trầm cảm	16	
Cuồng hứng	2	
Bệnh khác		2,6%
Không chẩn đoán	7	
Không sa sút trí tuệ	4	

** Phần lớn bệnh nhân nhóm này được đánh giá là bệnh Alzheimer. sự chú ý và tri giác (như ở bệnh nhân mê sảng, lú lẫn hoặc sững sờ), nhớ lại (như ở bệnh nhân hysteria hoặc ý chí (như ở bệnh nhân mất ý chí có bệnh ở thùy trán).*

Giải phẫu bệnh

Những cấu trúc giải phẫu có tầm quan trọng đặc biệt trong chức năng trí nhớ là não trung gian (cụ thể các phần giữa của nhân lưng giữa thuộc đồi thị) và các phần giữa dưới của thùy thái dương, đặc biệt các tổ chức hải mã và chất trắng nằm bên dưới. Tổn thương hai bên ở bất cứ vùng não thuộc các vùng này làm rối loạn trí nhớ và học nhiều nhất so với các chức năng nhận thức khác ; thậm chí tổn thương một bên ở đồi thị trội hoặc thùy hải mã cũng gây ra tác dụng như thế, với mức độ nhẹ hơn. Hình như các cấu trúc giải phẫu nói trên bị liên lụy trong mọi hình thái học tập, và thống hợp các ký ức mới hình thành, và chúng là mối liên quan *nhớ* nhưng sống còn giữa thể lưới của thân não cao (thể này phải toàn vẹn để giữ cho tinh thần sáng suốt, điều tiên quyết cho mọi học tập), và vỏ não là nơi của những ký ức đặc biệt, nghĩa là sự nhớ từ, hình vẽ, hình học, con số.

Phân loại các bệnh có hội chứng quên

Bảng 23-4 trình bày phân loại các bệnh này. Một số hội chứng là độc nhất. Chẳng hạn *quên toàn bộ thoáng qua* do Fizher và Adams mô tả đầu tiên, một người đứng tuổi (thường thường trên 50), đột nhiên trở nên hoang mang, không tin chắc vào nơi đang ở, giờ trong ngày và mình đang làm gì. Nếu nói cho một cái gì, thì bệnh nhân quên nhanh và hỏi lại nhiều lần một câu hỏi. Trái với bệnh nhân có động kinh thùy thái dương, bệnh nhân quên toàn bộ thoáng qua tiếp xúc với môi trường và có thể trả lời những câu hỏi phức tạp, đọc, làm tính và làm những việc thường lệ.

Cũng bắt đầu quên các sự kiện xảy ra mấy ngày hoặc mấy giờ trước khi cơn xảy ra . Trong thời gian quên, không có dấu hiệu tái nhợt, co quắp, hoặc ý thức bị thay đổi. Sau ít giờ, bệnh nhân khỏi hoàn toàn song có lỗ hổng trong trí nhớ, giống như trong cơn và một thời gian ngắn trước khi phát bệnh. Trong cơn, điện não đồ có thể có những thay đổi nhỏ ở vùng thái dương. Một thiếu máu cục bộ do bệnh làm tắc mạch các nhánh thái dương của động mạch não sau, là một nguyên nhân *mặc nhận*. Hầu hết bệnh nhân chỉ có một cơn và chẳng cần chữa gì cả. Có thể xảy ra hai ba hoặc nhiều cơn, nhưng không biết làm gì để đề phòng. Viêm não do herpes sinplex là một nguyên nhân thông thường của trạng thái quên, bởi nó có chiều hướng khu trú ở phần giữa của thùy trán (xem chương sau). Ở một vài bệnh nhân bị carcinomatosis, đã tìm thấy viêm não vùng viền không rõ nguyên nhân (xem chương sau). Một số u vỏ bọc thâm nhiễm thùy thái dương, các cùng đồ và đồi thị trong vài tuần tới vài tháng, đưa đến một hội chứng đặc biệt.

Trong nhiều bệnh này, những thành tố khác của chức năng tâm trí bị rối loạn kết hợp với những rối loạn thần kinh khác, hay bị nhất là không có xung động-chậm tâm vận động.

Bảng 23-4. Phân loại các bệnh có hội chứng quên.

I- Hội chứng quên bắt đầu đột ngột, thường khỏi dần nhưng không khỏi hoàn toàn.

A- Nhồi máu thùy hải mã hai bên hoặc một bên (trội) do huyết khối xơ cứng động mạch hoặc tắc mạch các động mạch não sau, hoặc các nhánh thái dương dưới.

B- Chấn thương vùng gian não hoặc thái dương dưới- giữa.

C- Chảy máu tự phát dưới màng nhện.

D- Ngộ độc CO và những tình trạng thiếu O2 khác (hiếm).

II- Quên bắt đầu đột ngột, kéo dài ít và khỏi hoàn toàn.

A- Động kinh thùy thái dương.

B- Tình trạng sau chấn động.

C- Quên toàn bộ thoáng qua.

III- Hội chứng quên bắt đầu bán cấp, khỏi ở mức độ khác nhau, thường để lại dấu vết vĩnh viễn.

A- Bệnh Wernick - Korsakoff.

B- Viêm não do herpes simplex.

C- Viêm màng não lao và những hình thái khác có đặc điểm là xuất tiết hạt ở đáy não.

IV- Các tình trạng quên tiến triển chậm.

A- Các u bao gồm vách não thất 3 và các thùy thái dương.

B- Bệnh Alzheimer và những rối loạn thoái hóa khác (chỉ ở giai đoạn đầu thôi).

NHỮNG RỐI LOẠN HÀNH VI KHÁC KẾT HỢP VỚI BỆNH NÃO

Khi ta cố gắng xếp loại mọi bệnh nhân có rối loạn

tâm trạng và hành vi tương đối cấp hoặc bán cấp theo các loại hội chứng nói trên thì còn khá nhiều khó khăn để xếp loại, gần như có vô số những hội chứng có những rối loạn chức năng (bất thường) sau đây: giảm hoặc tăng mức lời nói tư tưởng, hành động; mất phương hướng về thời gian, mất sáng suốt và không quan tâm ; mất tính tự phát và hài hước, câm và giảm vận động, chống lại và phủ định, căm ghét, không tuân thủ các phong tục xã hội, lạm dụng ngôn ngữ thô tục, sợ hãi vô cớ, hân hoan, không quan tâm thích hợp, than phiền thị giác méo mó, quá mẫn cảm với âm thanh, khứu giác và thị giác méo mó, không tìm được tên các đồ vật, theo dõi chuyện trò và suy nghĩ một cách chặt chẽ, hố hênh sinh dục, thiếu khiêm tốn và những dấu hiệu thoát ức chế khác, động kinh và rối loạn giấc ngủ. Rõ ràng dấu hiệu này không có nghĩa cơ bản như nhau và phần lớn chỉ có giá trị khu trú tương đối. Có thể kết hợp với tê nửa người nhất định, liệt nhẹ nửa người, mất nói thực sự hoặc bán manh đồng danh, song thậm chí nếu không có dấu hiệu một bên này, cũng vẫn chỉ rõ có bệnh ở não.

Những hội chứng bao gồm những yếu tố này có thể quan sát thấy trong viêm não toàn bộ gây xơ cứng bán cấp, bệnh listerosis kèm theo viêm não-màng não. Bệnh viêm não-màng não Behcet, toxoplasmosis ở người lớn, bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (các bệnh xơ cứng nhiều chỗ làm mất myelin cấp hoặc bán cấp), viêm họng hạt nhiều hình thái, gliomatosis cerebri, ung thư kèm theo bệnh não kiểu nhiều ổ, di căn u nhiều chỗ, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn cấp và bán cấp, huyết khối thiếu tiểu cầu. Việc giải thích đầy đủ hơn một số triệu chứng não kể trên sẽ tìm thấy ở các chương nói về những bệnh này.

QUẢN LÝ BỆNH NHÂN

CHĂM SÓC BỆNH NHÂN MÊ SẢNG VÀ LÚ LẪN

Cố gắng chữa bệnh đầu tiên là nhằm khống chế bệnh nội khoa nằm bên dưới. Những mục tiêu khác là làm yên lòng bệnh nhân và bảo vệ khỏi bị những tổn thương. Một y tá riêng hoặc một người theo dõi, hoặc một người trong gia đình cần luôn luôn có mặt bên cạnh bệnh nhân nếu có thể được. Tùy theo mức độ hoạt động của bệnh nhân, mà buồng nên có khóa, cửa sổ có che chắn, và giường thấp. Nên cho bệnh nhân đi lại trong phòng hơn là trói tại giường, làm thế này bệnh nhân có thể đấu tranh tới mức kiệt sức và suy sụp.

Nếu ít hoạt động, có thể buộc cổ tay bệnh nhân bằng dây da vào giường, quấn khăn trải giường hoặc bao giường bằng một cái lưới, cho bệnh nhân ngồi lên và đi lại một số thời gian trong ngày, trừ khi có chống chỉ định vì bệnh nguyên phát.

Phải ngừng ngay thứ thuốc có thể gây ra lú lẫn cấp tính hoặc mê sảng (trừ khi ngừng thuốc là cơ sở của bệnh này). Trong trường hợp đó, chlordiazepoxid, chlorpromazin và diazepam là những thuốc hầu hết thầy thuốc ưa dùng, song các thuốc an thần cổ: paraldehyd và chloralhydrat cũng an toàn ngang nhau và hữu hiệu nếu cho đủ liều. Cho bất cứ thuốc gì cũng phải tiếp tục cho đến khi hồi phục giấc ngủ tự nhiên. Trường hợp mê sảng nặng, dùng thuốc phải cẩn thận. Không nên cố gắng loại bỏ hoàn toàn cuồng động; muốn thế phải dùng liều thuốc rất cao, và khi đó có thể làm rối loạn nguy hiểm các chức năng sống. Mục đích làm an thần là làm dịu cuồng động để bệnh nhân khỏi kiệt sức và chăm sóc được dễ dàng.

Những tình trạng lú lẫn liên quan đến thuốc chống trầm cảm, chẳng hạn như amitriptylin phải cho thuốc kháng bằng phyostigmin với liều 2mg.

Vẽ biểu đồ chất dịch cho vào và thải ra, và nếu thiếu chất dịch và điện giải thì phải điều chỉnh. Lấy mạch và đo huyết áp đều đặn để đề phòng trụy mạch. Truyền máu toàn phần và thuốc vận mạch có thể cứu sống nếu có sốc phát triển.

Cuối cùng, thầy thuốc nên hiểu biết những biện pháp chữa những bệnh nhỏ có thể làm bớt sợ và nghi ngờ, và làm giảm khuynh hướng hư giác. Phòng nên để ánh sáng mờ về đêm, và nếu có thể được thì không nên chuyển bệnh nhân từ phòng này sang phòng kia. Mọi thủ tục cần giải thích chi tiết, ngay cả những việc giản đơn như đo huyết áp và lấy mạch. Một người trong gia đình có mặt sẽ làm cho bệnh nhân giữ được sự tiếp xúc với thực tế.

Hầu hết bệnh nhân mê sảng đều khỏi nếu được chữa thuốc đúng đắn và chăm sóc hộ lý tốt. Nên trấn an gia đình về điểm này và gia đình cũng phải hiểu hành vi bất thường và những hành động phi lý của bệnh nhân là ngoài ý muốn, và chỉ là triệu chứng của bệnh não. Một khi khỏi , bệnh nhân cũng quên đi một phần thời kỳ lú lẫn; phải lấp chỗ trống bằng những thông tin do thầy thuốc và gia đình cung cấp.

QUẢN LÝ BỆNH NHÂN SA SÚT TRÍ TUỆ VÀ TRẠNG THÁI QUÊN

Những rối loạn tâm trí lớn này là những tình trạng lâm sàng rất nặng, nên cho bệnh nhân vào viện trong một thời gian để theo dõi. Khi đó thầy thuốc có dịp để xem bệnh nhân nhiều lần trong môi trường trung lập và khá hằng định của bệnh viện, có thể thực hiện những thủ tục đặc biệt như CT, MRI, chọc cột sống, điện não đồ cũng như phân tích máu và tình trạng nội tiết, phân tích độc chất học và những chuyển hóa bất thường, thuốc.

Một khi đã xác định bệnh nhân bị một bệnh làm loạn trí không chữa được hoặc một bệnh não làm quên, thì phải báo cho một người của gia đình chịu trách nhiệm biết về những sự kiện bệnh.

Nên nói cho bệnh nhân biết là họ bị một bệnh thần kinh cần phải nằm nghỉ và chữa; không nên nói nhiều hơn. Nên cho gia đình biết chẩn đoán và tiên lượng nếu đã chắc chắn. Nếu những bất thường nhẹ và có hoàn cảnh thích hợp thì nên để bệnh nhân tại nhà, tiếp tục những hoạt động quen thuộc và dùng thuốc thích hợp. Nếu bệnh nhân còn làm việc mà loạn trí, thì nên thu xếp cho nghỉ việc. Ở các giai đoạn xa hơn của bệnh thân thể và tâm trí suy yếu rõ rệt, thì nên khuyên đưa vào chữa tại bệnh viện. Chữa triệu chứng động kinh. Bổ thần kinh, vitamin dưới dạng dextroamphetamin. caffein acid nicotinic có tác dụng làm khá tạm thời các chức năng tâm trí. Bồn chồn ngoài ý muốn, đi lang thang ban đêm, hoặc lo lắng có thể làm giảm đi bằng các thuốc an thần thích hợp. Các thuốc đặc trị điên loạn hiện nay còn đang nghiên cứu.

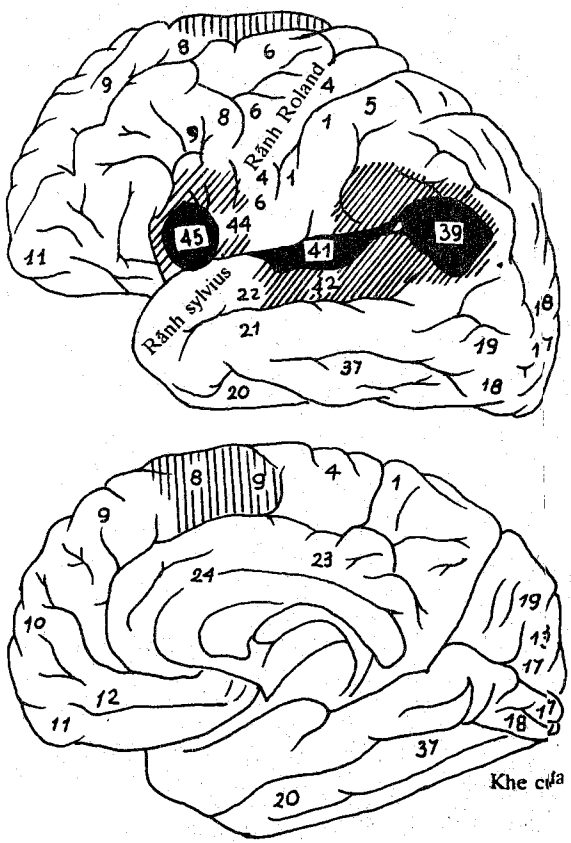
24. NHỮNG HỘI CHỨNG DO CÁC Ổ TỔN THƯƠNG Ở NÃO

Cộng với những hội chứng đã mô tả ở chương 23, còn nhiều hội chứng khác liên quan tới tổn thương ở những vùng đặc biệt của não. Nhận biết những hội chứng này là triệu chứng không thể chối cái rằng mọi phần tử của não không ngang nhau về mặt chức năng. Một số triệu chứng và dấu hiệu làm thành những hội chứng có giá trị chẩn đoán giống nhau, như liệt nửa người, và một khi đã xác định được chẩn đoán lâm sàng giống như thế đối với nguyên nhân và cơ chế sinh lý bệnh.

Những hội chứng thành ở này sẽ được mô tả theo cách chia của quy ước giải phẫu của não, song thực tế thì hầu hết bệnh không tôn trọng các biên giới này. Do đó, các triệu chứng có thể trùng hợp hoặc diễn ra theo một số kết hợp.

THÙY TRÁN. Ở hình 24-1, thấy thùy trán ở trước rãnh Rolando và ở trên rãnh sylvius. Đây là những phần có chức năng khác nhau được chỉ theo quy ước văn chương thần kinh bằng con số (theo sơ đồ chia của Brodmann), hoặc bằng chữ (theo sơ đồ của Von Economo và Koskinas).

Các phần sau, vùng 4 và vùng sau Brodmann liên quan đặc biệt đến vận động. Cũng có một vùng vận



Hình 24-1. Sơ đồ chỉ các vùng vỏ não đánh số theo sơ đồ Brodman. Vùng nói màu đen, 3 vùng chính là 39, 41, và 45. Vùng đánh dấu bằng kẻ dọc ở hồi trán trên là vùng vận động thứ hai, giống như vùng Broca 45; nếu kích thích sẽ ngừng nói.

động thứ hai ở phần sau hồi trán trên. Những động tác tùy ý ở người phụ thuộc vào sự toàn vẹn các vùng này, và tổn thương ở đây gây liệt cứng nửa mặt bên đối diện, tay và chân. Điều này đã bàn ở chương 15. Một tổn thương giới hạn ít nhiều ở vùng tiền vận động (vùng 6) kèm theo phản xạ cầm nắm bên đối diện và tổn thương hai bên kèm theo phản xạ mút. Tổn thương vùng 8 Brodmann ngăn cản cơ chế liên quan đến xoay đầu và mắt bên đối diện. Tổn thương vùng vận động phụ ở bên trái có thể dẫn tới câm lúc bắt đầu; đến lúc chuyển bệnh sang trạng thái mất nói vận động qua vỏ não thì đầu ra của ngôn ngữ giảm, nhưng nhắc lại và gọi tên vẫn còn. Tay có thể kém vận động, nhất là bên phải. Tổn thương vùng tiền vận động bên trái nhiều trường hợp gây ra giảm cấu âm - phát âm (vùng nói vỏ não) và kiên trì nói. Mất ngữ pháp nhưng còn giữ được "các từ thuận" và không giữ được các từ liên quan về mặt chức năng, là một đặc điểm (xem chương 22). Tổn thương vùng 44 (vùng Broca) của bán cầu não trội, thường là bên trái, ít nhất là đưa đến mất diễn đạt bằng lời nói. Tổn thương hồi bó khung trước ở giai đoạn cấp tính có thể gây mất lời nói, tình trạng mất nói; khi khỏi, lời nói sẽ trở lại bằng nói thầm và khàn khàn hơn là vụng nói và mất nói, theo Brown. Tổn thương vùng viền giữa hoặc vỏ não hình quả lê (vùng 23 và 24) nơi có các cơ quan kiểm soát hô hấp, tuần hoàn và tiết niệu ở hai bên, có dấu hiệu lâm sàng ít rõ ràng.

Những phần còn lại của thùy trán (vùng 9 và 12 Brodmann) đôi khi gọi là *vùng trước trán* có chức năng kém đặc hiệu hơn và đo đạc được. Khác với các vùng vận động của thùy trán và những vùng não khác, kích thích vùng trước trán ở người thường gây ra ít triệu chứng. Nhiều bệnh nhân có thương tích do súng bắn vào những vùng này đã chỉ cho thấy những bất thường nhẹ và không rõ rệt trong hành vi. Tuy vậy đã quan sát thấy những nhóm triệu chứng sau đây ở những bệnh nhân có tổn thương rộng ở một hoặc hai thùy trán và chất trắng ở giữa, và phần trước của thể chai nối liền với chúng.

1- Thiếu sáng kiến và tự phát cộng với giảm nói và không hoạt động vận động (tình trạng vô cảm - bất động - mất ý chí). Bỏ qua những hoạt động cần thiết thường ngày. Phản ứng xã hội giữa người với người giảm và hời hợt.

2- Thay đổi nhân cách thường thường chỉ thể hiện bằng không quan tâm đến kết quả của bất kỳ hành động nào. Đôi khi dưới hình thái hưng phấn trẻ con, chơi chữ và đùa vô lối, xung động thiếu suy nghĩ, cảm xúc hời hợt và không ổn định hoặc nóng nảy. Khả năng lo lắng, nghĩ ngợi và trầm cảm (tự hành hạ) giảm.

3- Trí lực rối loạn nhẹ, thường là thiếu tập trung, chú ý thất thường, không làm được các hoạt động theo kế hoạch, khó thay đổi từ hoạt động này sang hoạt động kia hoặc kiên trì. Goldstein đã giảm khó khăn vào mất khả năng vào tư duy trừu tượng, song các tác giả khác thì tin rằng khuynh hướng tư duy cụ thể là một biểu hiện khác của mất ý chí, và kiên trì. Theo Luria thì thùy trán được coi là cơ chế điều tiết các hoạt động của cơ thể, hành động có kế hoạch bị suy giảm về mặt kiểm soát chín chắn và định hướng mục tiêu. Với tổn thương thùy trán trái, trí lực giảm nhiều hơn (10 điểm trên thang chỉ số thông minh IQ) so với thùy phải, có lẽ là do giảm kỹ năng nói. Trí nhớ cũng bị rối loạn, thường thường nhẹ, và có lẽ là do mất các chiến lược tâm trí cần thiết để ghi nhớ và nhớ lại.

4- Những vận động bất thường như dáng đi lộn xộn, không đứng thẳng được, đị dạng ra, tư thế gấp, bước đi lết chân, ngắn, tới mức không đứng được (thất điều thùy trán hoặc mất vận hành dáng đi) kèm theo tư thế thất thường, phản xạ cầm nắm hoặc mút, ỉa đái không chủ động.

Người ta đã ghi nhận một vài chỗ khác nhau giữa thùy trán trội (trái) và thùy trán phải. Trong các thử nghiệm tâm lý, tổn thương thùy trán trái làm rối loạn nối lưu loát và gây ra kiên trì ở mức độ cao hơn, tổn thương thùy phải làm rối loạn sự học và các mẫu hình thị giác không gian và gây ra không kiên trì (xem chi thiết ở Hecaen và Albert, Luria). Từ những nhận xét này cho thấy rõ ràng là thùy trán không chỉ có một chức năng độc nhất, mà còn tham gia vào một số thành tố liên quan qua lại về

mặt chức năng, mỗi thành tố phục vụ cho một thành tố khác nhau của ứng xử.

THÙY THÁI DƯƠNG

Giới hạn của thùy thái dương được minh họa ở hình 24-1. Rãnh sylvius chia tách mặt trên của mỗi thùy thái dương với thùy trán và phần trước của thùy đỉnh. Không có giới hạn dứt khoát về giải phẫu giữa thùy thái dương và thùy chẩm hoặc thùy thái dương sau và thùy đỉnh. Thùy thái dương bao gồm hồi trên, giữa và dưới, hồi hải mã hình trám và hồi ngang Heschl, là vùng thu nhận thính giác có ở mặt trên trong rãnh sylvius. Hồi hải mã mặc nhiên có liên quan tới chức năng khứu giác, song hiện nay người ta biết những tổn thương này không gây ra mất ngửi. Chỉ có các phần trước và giữa của thùy trán (vùng cùng đồ) mới liên quan đến ngửi. Các thớ thấp của đường dẫn truyền gối - khe cựa (từ võng mạc dưới) xoắn thành một vòng cung rộng đi qua vùng thái dương của não thất và chất trắng của thùy thái dương, trên đường đi tới các thùy chẩm; những tổn thương cắt đứt chúng đặc biệt gây ra bán manh một phần tư đồng danh phía trên bên đối diện. Nghe khu trú ở mặt trên thùy thái dương (hồi Heschl) hai bên, cho nên phải cả 2 thùy thái dương bị thì mới gây ra điếc. Mất thăng bằng không thấy trong các tổn thương thùy thái dương. Bệnh ở hồi trên thùy thái dương trái và tiểu thùy đỉnh trước gần kề ở những người thuận tay phải dẫn đến mất nói Wernick. Hội chứng này đã bàn ở chương 22, là loạn nói hoặc mất nói líu ríu, và không có khả năng đọc, viết, nhắc lại hoặc hiểu nghĩa của từ nói.

Giữa các vùng phóng chiếu thính giác và khứu giác, có một vùng rộng của thùy thái dương phục vụ cho 3 hệ chức năng cụ thể. Ở các phần dưới - bên (vùng 20, 21 và 37) có một số phóng chiếu thị giác kết hợp. Ở các phần trên - bên (vùng 22, 41 và 42) là vùng phóng chiếu thính giác thứ nhất và thứ hai, ở phần đáy giữa là các cấu trúc viền (nhân hạnh nhân và hải mã, nơi có các tổ chức nơron dành cho quá trình cảm xúc và trí nhớ. Tổn thương hai bên các vùng thị giác sẽ đưa đến mù vỏ não. Rối loạn thị giác và vùng viền góp phần vào hội chứng Klüver-Bucy. Tổn thương hai bên vùng hải mã - cạnh hải mã gây ra suy giảm, trong đó bệnh nhân không thể ghi lại các sự kiện và thông tin, nghĩa là mất trí nhớ chung và các trí nhớ đặc thù (xem chương 23). Cuối cùng thùy thái dương bao gồm một phần lớn hệ viền phục vụ cho các mặt cảm xúc, động cơ ứng xử và các chức năng thực vật ("não phủ tạng").

Ngoài mất nói, những nghiên cứu tâm lý học đã chỉ rõ sự khác nhau giữa tác dụng của tổn thương thùy thái dương trội và thùy không trội. Khi tổn thương ở thùy trội thì có rối loạn về học bằng nghe tài liệu trình bày bằng nói, và tổn thương ở thùy không trội thì làm thất bại về học bằng nhìn các tài liệu trình bày không lời. Thêm nữa, có khoảng 20% bệnh nhân bị cắt thùy não phải hoặc trái cho thấy có rối loạn nhân cách tương tự như đã mô tả sau tổn thương các phần não trước trán (xem ở trên).

Nghiên cứu những bệnh nhân động kinh vùng cùng đồ với tình trạng mờ ảo, hư giác ngửi và nếm, vận động nhai, gợi lên rằng các chức năng này được tổ chức thông qua các thùy thái dương. Kích thích các phần sau thùy trán ở những bệnh nhân động kinh hoàn toàn tỉnh táo trong khi phẫu thuật đã làm sáng tỏ sự kiện lý thú là các ký ức phức tạp và hình ảnh nhìn nghe, với nội dung cảm xúc mạnh có thể xuất hiện. Nghiên cứu tác dụng kích thích hạnh nhân ở phần trước và giữa của thùy thái dương đã cộng thêm sự hiểu biết về chủ đề này. Một số triệu chứng như triệu chứng bệnh tinh thần phân liệt và cuồng hứng có thể khêu gợi. Những kinh nghiệm cảm xúc phức tạp diễn ra trước kia có thể sống lại. Vùng có những tác dụng tự chủ đáng chú ý, huyết áp tăng, mạch nhanh, thở nhanh và sâu, và bệnh nhân trông như sợ sệt. Trong động kinh thùy thái dương, có thể các phản ứng cảm xúc của bệnh nhân tăng lên, lơ là với các vấn đề đạo đức và tôn giáo, một khuynh hướng viết quá mức và đôi khi hung tính. Cắt bỏ hạnh nhân đã loại bỏ được những phản ứng giận dữ ở bệnh nhân loạn tâm..

Cắt bỏ hai bên thùy hải mã và các hồi gần kề đã làm mất một cách bi đát khả năng học hoặc thiết lập những ký ức mới (loạn tâm Korsakoff).

Phá hủy hai bên thùy thái dương ở khỉ cũng như ở người đưa đến nhẽo cơ, mất nhận biết thị giác, khuynh hướng xem xét các vật thể bằng sờ và cho vào miệng, và sắc dục thái quá. Đây là hội chứng Kluver - Bucy.

Có thể tóm tắt những bất thường sau các tổn thương thùy thái dương như sau:

1- Tác dụng của bệnh một bên thùy trán trội.

a) Bán manh 1/4 trên đồng danh.

b) Mất nói Wernick.

c) Rối loạn trong các thử nghiệm tài liệu lời trình bày qua thính giác.

d) Mất nói hoặc loạn khứu.

e) Mất nhạc năng (không có khả năng nói điệm và đọc nhạc).

2- Tác dụng của bệnh một bên thùy thái dương không trội.

a) Bán manh 1/4 trên đồng danh.

b) Không có khả năng suy xét các quan hệ không gian trong những trường hợp hiếm.

c) Rối loạn trong các thử nghiệm tài liệu không lời khi cho nhìn.

d) Không nhận biết các tính chất âm nhạc phi từ vựng.

3- Tác dụng của bệnh ở một thùy thái dương nào đó.

a) Ảo giác và hư giác nghe.

b) Ứng xử loạn tâm (hung tính).

4- Tác dụng của bệnh hai bên.

a) Suy giảm trí nhớ Korsakoff

b) Vô cảm và nhẽo cơ } Hội chứng

c) Hoạt động sinh dục tăng } Klüver Bucy.

d) Giả vờ giận dữ

e) Điếc vỏ não

f) Mất các chức năng một bên khác.

THÙY ĐỈNH

Hồi sau - giữa là điểm tận cùng của đường dẫn truyền cảm giác thân thể từ bên đối diện của thân thể. Tuy vậy, các tổn thương phá hủy ở đây không làm mất cảm giác da, nhưng chủ yếu gây ra suy giảm khu biệt cảm giác, cùng với rối loạn khác nhau về cảm giác đầu tiên. Nói cách khác, tri giác kích thích đau, xúc giác, nhiệt, và rung bị ảnh hưởng ít hoặc không hoàn toàn, trong khi nhận thức về vật thể, cảm giác về tư thế, phân biệt giữa tiếp xúc đơn và kép (ngưỡng hai điểm) và khu trú kích thích cảm giác bị rối loạn hoặc mất (nhận thức tư thế). Cũng có hiện tượng tắt ngấm, nghĩa là, nếu một kích thích (xúc giác, đau, nhìn) cho đồng thời ở hai bên thân thể, thì chỉ tri giác được kích thích ở bên bình thường. Loại rối loạn cảm giác này đôi khi gọi là *suy giảm cảm giác vỏ não*, đã được bàn ở chương 18. Tổn thương rộng ăn sâu vào chất trắng thùy đỉnh gây rối loạn mọi dạng cảm giác bên đối diện, và nếu các tổn thương này xâm phạm phần trên cùng của thùy thái dương, thì có thể có bán manh đồng danh phía bên kia, thường không hợp và lớn hơn ở các phần tư dưới. Tổn thương ở hồi góc thuộc bán cầu trội đưa đến mất khả năng đọc (không đọc được).

Những thăm dò gần đây về sự tập trung của chức năng thùy đỉnh trong tri giác tư thế của bản thân trong không gian; quan hệ qua lại của các vật thể trong không gian, và quan hệ của những phần khác nhau của thân thể với người khác. Từ thời của Babinski người ta đã biết những bệnh nhân có tổn thương rộng ở thùy đỉnh nhỏ thường không nhận thức được liệt nửa người và tê nửa người của mình. Babinski gọi bệnh đó là *mất nhận thức bệnh*. Những rối loạn tâm lý có liên quan là không biết tay trái và chân trái, không chú ý đến nửa người bên trái (như khi mặc áo quần) và khoảng không gian bên ngoài phía bên trái, mất vận hành kiến tạo (không dựng được những hình ảnh đơn giản). Tất cả những rối loạn này có thể diễn ra khi có tổn thương ở bên trái, nhưng chỉ quan sát thấy từng lúc thôi, một phần là vì mất nói diễn ra với những tổn thương ở bán cầu trái khó khăn cho việc thử nghiệm thỏa đáng các chức năng khác của thùy đỉnh. Một số triệu chứng khác thường thuộc về *hội chứng Gerstmann* chỉ xảy ra với những tổn thương của thùy đỉnh trội. Đó là không có khả năng viết (không viết được), không làm tính được (không tính toán), không phân biệt phải trái và xác định được các ngón tay (không nhận biết ngón tay). Hội chứng này gọi là *mất nhận*

biết thực sự, bởi vì nó là một sự suy giảm về hình thành và sử dụng các khái niệm tượng trưng, kể cả ý nghĩa của các con số và các chữ, tên các bộ phận của thân thể. Mất vận hành ý nghĩ và hành động có thể có kết hợp hoặc không. *Mất vận hành* và *mất nhận biết* đã được bàn ở chương 15 và 18.

Tác dụng của bệnh ở thùy đỉnh có thể xếp thành 3 loại lớn.

1- Tác dụng của bệnh ở một bên thùy đỉnh phải hoặc trái.
   a) Hội chứng cảm giác vỏ não và tắt cảm giác (hoặc tê nửa người hoàn toàn khi tổn thương chất trắng rộng cấp tính).
   b) Ở trẻ em, tê liệt nhẹ và teo nửa người bên đối diện.
   c) Nhìn lơ đãng và ít hơn bán manh đồng danh. Đôi khi mất nhận thức bệnh, không chú ý đến nửa người bên kia của mình và khoảng không ngoài con người (thường gặp hơn với tổn thương thùy đỉnh bên phải so với tổn thương thùy đỉnh bên trái).
   d) Loại bỏ rung giật nhãn cầu, giật thẳng ở một bên.

2- Tác dụng của bệnh ở một bên thùy đỉnh trội (bán cầu trái ở bệnh nhân thuận tay phải), cộng thêm các hiện tượng:
   a) Rối loạn ngôn ngữ (nhất là mất đọc)
   b) Hội chứng Gerstmann.
   c) Mất nhận biết hai bàn tay (mất nhận biết xúc giác).
   d) Mất vận hành hai bên kiểu ý nghĩ và vận động.

3- Tác dụng của tổn thương thùy đỉnh không trội cộng thêm các hiện tượng:
   a) Rối loạn định vị vị trí và định hướng, mất vận hành kiến tạo.
   b) Mất nhận thức liệt (mất nhận thức bệnh), nhầm tay trái và chân.
   c) Mất vận hành mặc áo quần.
   d) Tính khí ôn hòa, thờ ơ với bệnh hoặc suy giảm thần kinh.

Tất cả tổn thương này, nếu khá rộng thì có thể giảm khả năng tư duy rõ ràng, lơ đãng và rối loạn trí nhớ.

THÙY CHẨM

Thùy chẩm là tận cùng của đường dẫn truyền gối - khe cựa, và là chủ yếu của cảm giác nhìn và tri giác. Tổn thương phá hủy một thùy dẫn đến bán manh đồng danh bên đối diện, nghĩa là mất thị giác một phần hoặc hoàn toàn thị trường cùng bên. Đôi khi bệnh nhân than phiền thay đổi hình dáng và đường viền của các vật nhìn thấy (nhìn biến dạng), cũng như chuyển di ảo giác hình ảnh từ một bên thị trường sang bên kia (loạn thị giác) hoặc sự tồn tại dai dẳng bất thường về hình ảnh nhìn thấy sau khi đã lấy vật đó đi (nhìn sai). Ảo giác nhìn và hư giác sơ đẳng (chưa hình thành) cũng có thể xảy ra. Tổn thương hai bên gây ra "mù vỏ não", một tình trạng mù mà không có thay đổi ở đáy mắt hoặc các phản xạ đồng tử.

Tổn thương các vùng Brodmann 18 và 19 của bán cầu trội (hình 24-1) gây mất nhận biết các vật đưa cho xem, mặc dù khả năng nhìn, với mức ít nhất nào đó vẫn còn, một tình trạng gọi là *mất nhận biết vật nhìn*. Ở hình thái rối loạn kinh điển, sức mạnh tâm trí vẫn nguyên vẹn, nhưng bệnh nhân không nhận biết các vật bằng thị giác, mặc dù khi làm thử nghiệm thị lực và thị trường, họ nhìn được khá tốt để làm thử nghiệm, họ có thể nhận biết các vật bằng sờ hoặc các giác quan ngoài thị giác. Trong các từ này. *mất đọc* hoặc không đọc được là mất nhận biết lời nói bằng thị giác hoặc "mù từ". Bệnh nhân có thể nhìn thấy chữ và từ nhưng không biết nghĩa, mặc dù có thể nhận biết chúng qua xúc giác và thính giác. Những loại mất nhận biết khác để nhận biết nét mặt (nhận diện), phức hợp các vật, nhận biết các yếu tố của vật, chú không biết toàn bộ vật (mất nhận biết đồng thời), màu và hội chứng Balint (không có khả năng nhìn và nắm một vật, thất điều thị giác và nhìn lơ đãng), thường thấy trong các tổn thương thùy chẩm hai bên.

Chi tiết các hội chứng này ở những thùy khác nhau của não, có thể tìm trong sách giáo khoa của Adam và Victor, và sách chuyên khảo của Walsh.

THỂ CHAI VÀ CÁC HỘI CHỨNG MẤT LIÊN HỆ

Người ta đã có sự chú ý đáng kể để nghiên cứu

riêng rẽ mỗi bán cầu. Việc này chỉ có thể làm được khi thể chai làm cầu nối giữa hai bán cầu bị cắt bỏ bằng phẫu thuật (vì động kinh), hoặc phá hủy vì nhồi máu hoặc u. Từ những nghiên cứu đó, nổi lên sự hiểu biết rõ ràng về bán cầu trái là trội hơn trong mọi chức năng ngôn ngữ, tri giác nghe, và bán cầu phải cao hơn về tri giác không gian và nhìn. Tổn thương một phần thể chai hoặc dài trong chất trắng não kết hợp với một số hội chứng đáng chú ý (mép và bên trong bán cầu) sẽ được mô tả ở dưới.

Khi cắt đứt thể chai bằng phẫu thuật hoặc phá hủy vì tắc động mạch não trước (phần 4-5 trước), thì các vùng ngôn ngữ và tri giác ở bán cầu trái bị tách biệt khỏi các vùng cảm giác và vận động của bán cầu phải. Những bệnh nhân này, nếu bịt mắt thì không thể so sánh một vật cầm ở tay với vật giống hệt để ở tay kia. Hơn nữa, họ không thể so sánh một vật nhìn thấy ở nửa bên phải của thị trường với vật ở nửa bên trái. Nếu ra lệnh bằng lời, họ thực hiện đúng với tay phải, song với tay trái thì không. Không nhìn nhưng họ nói đúng các vật để vào tay phải, song lại nói sai những vật để vào tay trái. Khi tổn thương giới hạn ở phần thứ năm sau của thể chai, thì chỉ có phần nhìn của hội chứng mất liên hệ xảy ra mà thôi. Tắc động mạch não sau là ví dụ rõ nhất của hội chứng này. Nhồi máu thùy chẩm trái gây bán manh đồng danh là kết quả của mọi thông tin nhìn cần thiết để hoạt hóa các vùng nói của bán cầu trái phải đi từ thùy chẩm phải, bắt chéo qua thể chai. Nếu có tổn thương ở thể chai (hoặc các phần khác của thể bắt chéo) thì bệnh nhân sẽ không đọc được hoặc nói tên các màu, vì các thông tin thị giác không thể đạt đến hồi góc trái. Ghi chép lại các chữ không khó khăn gì mặc dù bệnh nhân không đọc được cái mình viết ra. So sánh các màu đúng nhưng không nói được tên. Rõ ràng là các thông tin thị giác để hoạt hóa vùng vận động bên trái bắt chéo thể chai ở trước nhiều hơn. Mất liên hệ ở phần ba trước của thể chai, nơi các hệ thỏ giữa các vùng tiền vận động phải và trái phải đi qua, chỉ đưa đến kết quả là tay trái không tuân theo mệnh lệnh, còn tay phải thực hiện rất tốt (mất vận hành bên trái). Tay trái vẫn có thể bắt chước những vận động của người khám hoặc thực hiện ý đồ của bệnh nhân.

Cũng có mất liên hệ bên trong bán cầu, trong đó quan trọng nhất là:

1- *Mất nói dẫn truyền* (còn gọi là *mất nói trung ương*). Bệnh nhân nói trôi chảy song loạn xạ và viết loạn xạ, trong khi kiểu ngôn ngữ nói và viết gần như tuyệt vời. Tuy vậy, sự nhắc lại điều nghe và đọc lại bị rối loạn nặng. Tổn thương có lẽ là ở bó hình cung nối vùng Wernick với vùng Broca.

2- *Điếc từ thuần túy*. Mặc dù bệnh nhân có thể nghe và xác định các âm không lời, nhưng mất khả năng hiểu ngôn ngữ nói. Lời nói của bệnh nhân bình thường. Sự suy giảm được coi là tổn thương dưới vỏ não, cắt đứt vùng Wernick.

Cần tham khảo thêm của Geschwind và Dimond về những chi tiết của các hội chứng mất liên hệ này.

CHẨN ĐOÁN VÀ QUẢN LÝ BỆNH NHÂN CÓ Ổ TỔN THƯƠNG NÃO.

Việc này bao gồm các nguyên tắc đã mô tả ở chương 23. Những thử nghiệm đặc biệt, nhất là thuộc loại tâm lý, có giá trị đối với mỗi hội chứng não thành ổ (Walsh). Việc thăm dò và chăm sóc mỗi bệnh nhân tất nhiên là phụ thuộc vào bệnh nằm bên dưới.

Mục 4. Các thay đổi chức năng tuần hoàn và hô hấp

25. HO VÀ HO RA MÁU

HO Ho, một triệu chứng rất thường gặp trong bệnh lý tim phổi, vì động tác thở ra đột ngột, có tác dụng đưa ra khỏi khí, phế quản các tiết dịch và dị vật.

CƠ CHẾ Động tác ho có thể là phản xạ hoặc chủ động. Nếu là phản xạ, ho có đường dẫn truyền thần kinh vào và ra. *Đường vào* bao gồm các thụ thể ho thuộc thần kinh cảm giác của dây tam thoa, thiệt hầu, thanh quản trên, và phế vị. *Đường ra* bao gồm dây quặt ngược thanh quản (làm đóng thanh môn), và thần kinh tủy sống (gây co cơ lồng ngực và thành bụng). Động tác ho bao gồm một kích thích đủ để gây hít vào sâu. Khi đó đóng thanh môn, giãn cơ hoành, và co cơ trong khi thanh môn đang đóng, nên áp lực trong lồng ngực và đường hô hấp ở mức tăng cao nhất. Áp lực dương trong lồng ngực làm khí quản co hẹp lại, gây ra do phần mềm mặt sau của khí quản, mềm mại hơn, đã nhô vào phía trong khí quản. Khi thanh môn đã mở, việc phối hợp giữa độ chênh áp lực lớn giữa các khí đạo và không khí bên ngoài, với việc thu hẹp khí quản lại, khiến tốc độ không khí được đưa ra ngoài nhanh gần tốc độ của âm thanh. Các lực đẩy được tạo ra giúp cho niêm dịch và dị vật được tống ra ngoài. Nếu mở khí quản thì việc đóng thanh môn sẽ tạo ra một đoàn mạnh, cơ chế ho sẽ bị giảm tính hữu hiệu.

BỆNH CĂN Ho là do các thực thể ho bị kích thích bởi các tác nhân viêm, cơ học, hóa học và nhiệt. *Viêm* gây phù nề và cương tụ máu niêm mạc hô hấp và gây kích thích do các quá trình tiết dịch. Các hiện tượng này hoặc diễn ra ở khí đạo (như trong viêm thanh quản, khí quản, phế quản và tiểu phế quản) hoặc tại phế nang (như trong viêm phổi và áp xe phổi). Các kích thích *cơ học* xảy ra khi hít phải các vật thể, ví dụ bụi, hoặc khi có chèn ép khí đạo, khi có sức ép hoặc hiện tượng làm căng các cấu trúc đó. Các tổn thương gây chèn ép khí đạo có thể hoặc từ trong hoặc từ ngoài đường thở. Loại từ ngoài bao gồm phình động mạch chủ, u hạt, u phổi, u trung thất. Loại từ trong bao gồm ung thư tuyến phế quản, u tuyến phế quản, các dị vật, nội phế quản, và co thắt cơ trơn phế quản (hen phế quản). Sự đè nén hoặc làm căng các cấu trúc phổi khi không khí qua khí đạo thường do các loại tổn thương gây giảm dẫn suất phổi (compliance). Ví dụ như trong xơ phổi kẽ cấp hoặc kinh diễn (chương 209), phù phổi, xẹp phổi. Các kích thích *hóa học* có thể do hít phải các khí gây kích thích gồm khói thuốc lá, hơi bốc từ hóa chất. Sau cùng, các kích thích *nhiệt học* có thể do hít phải không khí hoặc quá nóng hoặc quá lạnh.

Ho thường có nhiều đợt thở rít do co thắt phế quản ở bệnh nhân có triệu chứng hen phế quản (chương 202). Gần đây có những báo cáo lưu ý tới những trường hợp hen phế quản mà triệu chứng duy nhất chỉ là ho kinh diễn, kéo dài. (Hen kiểu những trường hợp này có đặc điểm là (1) không có ho tiền sử cơn khó thở rít và (2) không có biểu hiện nghẽn tắc khí đạo trên hô hấp ký, nhưng (3) có phản ứng quá mạnh của khí đạo (đặc trưng của hen) khi tiếp xúc với một tác nhân cường cholin, méthacholin.

CHẨN ĐOÁN Câu hỏi được đặt ra để chẩn đoán nguyên nhân là: ho cấp hay kinh diễn? ho có đờm hay ho khan?

Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, chụp X. quang, thăm dò chức năng phổi (thể tích phổi ở trạng thái tĩnh và lưu lượng thở, khi thăm dò động), và xét nghiệm đờm, có thể tìm được nguyên nhân. *Hỏi bệnh* có thể giúp tìm được nguyên nhân. Những đợt cấp của ho có thể do nhiễm virus, như trong viêm khí - phế quản, viêm phổi cấp, hoặc do nhiễm khuẩn gây viêm phế quản phổi. Ho đi kèm những đợt sốt cấp đồng thời khàn giọng thường là viêm thanh - khí phế quản do virus. Nước mũi chảy vào khí đạo cũng là một nguyên nhân thường thấy của ho mạn tính.

Tính chất ho có thể giúp dự đoán vị trí giải phẫu của tổn thương: tiếng "ông ổng" (barking type) có

thể là do tổn thương ở vùng nắp thanh quản (ví dụ: ho gà do *Haemophilus pertusis* ở trẻ nhỏ) còn ho do tổn thương khí quản hoặc khí đạo lớn thì thường nghe to và có âm sắc "tiếng đồng". Ho với tiếng thở rít toàn phổi có thể là do co thắt phế quản. Thời gian xuất hiện ho có thể chỉ ra nguyên nhân: ho về đêm thì nghĩ tới suy tim, ho có liên quan tới bữa ăn hướng tới tìm nguyên nhân dò khí-thực quản, thoát vị cơ hoành hoặc túi thực quản; ho khi thay đổi tư thế gợi ý nguyên nhân áp xe phổi, hoặc giãn phế quản khu trú. Phân tích mô tả đờm, các chất tiết dịch do ho thải ra cũng có lợi cho chẩn đoán: đờm thối nghĩ tới áp xe phổi; đờm lẫn máu nghĩ tới một quá trình chảy máu (xem phần: ho ra máu); đờm có bọt hồng, gặp trong phù phổi; đờm nhiều và nhầy, gặp trong ung thư phế quản; đờm có mủ và (hoặc) có nhiều, gặp trong áp xe phổi và giãn phế quản.

Khám thực thể. Khi nghe, ta có thể xác định được vị trí tổn thương: tiếng rít khi hít vào và thở rít có thể gặp trong tổn thương thanh quản, rên ngáy hai thì hô hấp làm hướng tới tổn thương khí quản và khí đạo lớn, ran ẩm thô khi hít vào là chỉ điểm của xơ phổi nề và (hoặc) phù, ran nổ nhỏ hạt có thể là dấu hiện của viêm phổi, hoặc phù phổi trong đó các phế nang chứa đầy dịch. *Chụp X quang lồng ngực* có thể giúp phát hiện nguyên nhân ho: một khối mờ trong phổi có thể là ở vùng trong hoặc vùng ngoại vi, (chương 213), một quá trình tràn ngập phế nang do tổn thương nhu mô phổi hoặc không do nhu mô phổi, một vùng như tổ ong với những cấu trúc nang, có thể là giãn phế quản khu trú, dấu hiệu hạch rốn phổi to hai bên có thể là do bệnh sacoid hoặc u hạch bạch huyết.

Thăm dò sàng lọc chức năng phổi (chương 200) cũng có thể cho biết chẩn đoán nguyên nhân. Hiện tượng tắc nghẽn không khí đáng kể lúc thở ra (xác định bởi nghiệm pháp thở ra tối đa), kèm bệnh sử ho và khạc nhiều đờm, gợi ý chắc chắn bệnh nhân có viêm phế quản mạn. Thể tích phổi giảm (xác định nhờ các xét nghiệm đo thể tích phổi ở trạng thái tĩnh) làm nghĩ tới bệnh phổi hạn chế thông khí (restrictive type). Tổn thương ở lồng ngực, màng phổi, phế nang, hoặc tổ chức kẽ ở phổi, đã gây ra giảm thể tích hô hấp. Sau cùng, *phân tích kỹ đờm* có giá trị hơn là chỉ nghe bệnh nhân mô tả. Nhìn có thể biết được đờm loãng hay nhầy đặc, có mủ hay không, ngửi có thể biết đờm có thối hay không, quan sát có thể biết đờm lẫn máu hay không, ít hay nhiều. Trong viêm phổi do phế cầu, đờm có màu "sắt rỉ", còn nếu do *Klebsiella* đờm bị lại giống "mứt dâu". Nhuộm Gram, cấy đờm có thể giúp chẩn đoán nguyên nhân vi khuẩn, nấm, hoặc mycoplasma, còn xét nghiệm tế bào học có thể giúp chẩn đoán ung thư phổi.

Có hai đặc điểm của ho mà ta cần đặc biệt chú ý:

(1) Do quá thường gặp ho ở người nghiện thuốc lá nên người ta không để ý hoặc ít chú ý tới ho. Nhưng ta *phải tiến hành các bước chẩn đoán nguyên nhân ngay nếu thấy ở người nghiện thuốc lá tính chất ho thay đổi, đặc biệt lưu ý tới ung thư phế quản.*

(2) Bệnh nhân nữ hay nuốt đờm hơn nam giới. Ta có thể chẩn đoán nhầm, cho là ho ở phụ nữ là do kích thích, không có đờm.

BIẾN CHỨNG Ho có thể gây ra ba loại biến chứng: Ho kịch phát có thể gây ngất (ngất là do ho, chương 12) và ho mạnh dai dẳng có thể làm vỡ một túi giãn phế nang và làm gẫy xương sườn. Cơ chế của ngất do ho có thể còn do tăng nhiều áp lực trong lồng ngực và phế nang, nên máu tĩnh mạch trở về tim giảm, gây giảm cung lượng tim và ngất. Tuy xương sườn người bình thường có thể gẫy do ho, nhưng khi có gẫy xương bao giờ cũng phải xem có khả năng gẫy do bệnh lý xương không, gặp trong bệnh u tủy nhiều nơi (multiple mycloma), loãng xương, và di căn ung thư vào xương gây hủy hoại xương.

ĐIỀU TRỊ Điều trị đúng triệu chứng ho phụ thuộc vào việc xác định đúng nguyên nhân và sau đó là điều trị đặc hiệu. Điều trị triệu chứng có chỉ định khi không tìm được nguyên nhân, và khi ho không còn ích lợi gì nữa, hoặc có thể gây hại cho người bệnh. Điều trị ho khan do kích thích bằng một tác nhân chống ho, như codein, dextromethorphan 15 mg/ngày. Những thuốc này đặc biệt tốt trong việc cắt các cơn ho kịch phát kéo dài không dứt. Tuy nhiên ta không nên cắt loại ho có đờm, có nhiều đờm, để tránh không cho đờm làm giảm không khí, và tránh nhiễm trùng phổi. Nếu khạc đờm kéo dài dai dẳng, và đặc quánh, có thể làm loãng đờm bằng cách cho dịch đủ, cho thuốc long đờm và làm ẩm không khí với một máy khí dung bằng siêu âm. Thuốc Ipratropium (một loại thuốc giãn phế quản mới với tác dụng chống muscarin) đặc biệt tốt trong điều trị ho ở người hen phế quản.

HO RA MÁU

Ho ra máu bao gồm trong định nghĩa cả ho ra những tia máu lẫn trong đờm và ho ra máu rõ rệt. Tất nhiên, người bệnh ho ra nhiều máu phải được chẩn đoán đúng để có hướng điều trị đúng. Bệnh nhân chỉ ho ra những tia máu trong đờm cũng phải được nghiên cứu nguyên nhân, trừ khi ta đã rõ là nguyên nhân không nguy hiểm. Cái bẫy lớn trong chẩn đoán ho ra máu là gán các đợt ho ra máu cho một chẩn đoán đã có từ trước, ví dụ giãn phế quản mạn tính, hoặc viêm phế quản. Thái độ đó có thể dẫn tới việc bỏ lỡ thời cơ điều trị một bệnh tuy nặng, nhưng có thể giải quyết được. Thái độ thận trọng nhất đối với đợt ho ra máu tái phát là điều trị như là đợt đầu tiên và tiến hành tìm hiểu đầy đủ nguyên nhân.

NGUYÊN NHÂN VÀ TỶ LỆ MẮC BỆNH Trước hết, ta phải chẩn đoán xác định đó là máu từ đường hô hấp ra chứ không phải từ mũi họng hoặc từ đường tiêu hóa. Đôi khi khó phân biệt ho ra máu với nôn ra máu. Trong ho ra máu, tiền triệu thường là cảm giác ngứa họng, hoặc là cảm giác muốn ho, máu được ho ra ngoài, và thường là đỏ tươi, và *có bọt;* trong nôn ra máu, tiền triệu bao gồm cảm giác buồn nôn và khó chịu ở bụng, máu được nôn ra ngoài, và thường *đỏ thẫm*. Sau khi xác định chắc chắn rồi, ta có thể tiến hành chẩn đoán nguyên nhân ho ra máu. Có rất nhiều nguyên nhân, và bảng 25 - 1 cho thấy những nguyên nhân thường gặp nhất.

Tỷ lệ thường gặp của các nguyên nhân ghi trong bảng 25 - 1 phụ thuộc các trường hợp đã được báo cáo, và vào việc người ta có bao gồm cả các trường hợp ho ra máu nhiều và ho ra vài tia máu không, và các nguyên nhân hay gặp nhất (khoảng 60 tới 70 phần trăm) là viêm phế quản mạn tính và giãn phế quản. Nếu định nghĩa ho ra máu chỉ hạn chế trong trường hợp có nhiều máu, rõ rệt (nhiều hơn nhiều thìa cà phê) thì tỷ lệ thường gặp phụ thuộc loại bệnh được báo cáo. Các nhà ngoại khoa thường nói tới các tổn thương to thành khối, và tổn thương mổ được (ung thư tuyến 20 phần trăm; giãn phế quản khu trú, ở phân thùy hay thùy phổi, 30 phần trăm). Những báo cáo từ các trung tâm có nhiều bệnh nhân lao thì lại ưu tiên cho loại nguyên nhân này (tỷ lệ từ 2 tới 40 phần trăm). Các báo cáo có phối hợp nội khoa - ngoại khoa lại bao gồm nhiều loại nguyên nhân gây ho ra máu (ung thư tuyến phế quản, 20 phần trăm; giãn phế quản, 30 phần trăm; viêm phế quản, 15 phần trăm; các loại tổn thương khác bao gồm lao phổi, có tới 20 phần trăm, các loại tổn thương khác bao gồm các nguyên nhân mạch máu, bệnh máu liệt kê trong bảng 25 - 1, 10 phần trăm). Mặc dù đã có thăm dò kỹ song có 5 tới 15 phần trăm các trường hợp ho ra nhiều máu không tìm được nguyên nhân.

Bảng 25 - 1. Các nguyên nhân ho ra máu

1. Viêm
   - a- Viêm phế quản
   - b- Giãn phế quản
   - c- Lao
   - d- Áp xe phổi
   - e- Viêm phổi, đặc biệt do Klebsiella
2. Ung thư.
   - a- Ung thư phổi: tế bào bọt, u tuyến ác tính, tế bào đại mạch.
   - b- U tuyến phế quản
3. Các loại khác
   - a- Tắc động mạch phổi
   - b- Suy tim trái
   - c- Hẹp van hai lá
   - d- Chấn thương, bao gồm dị vật và ép phổi.
   - e- Tăng áp động mạch phổi nguyên phát: dị tật động-tĩnh mạch; hội chứng Eisenmenger; viêm động mạch phổi bao gồm bệnh u hạt Wegener và hội chứng Goodpasture; bệnh thoái nhiễm sắt vô căn ở phổi và bệnh dạng tinh bột.
   - f. Cơ địa chảy máu, bao gồm điều trị chống đông.

Có hai điểm cần được nêu rõ trong các bệnh gây ho ra máu: *(1) ít gặp ho ra máu trong di căn ung thư tuyến lên phổi; (2) tuy có thể gặp ho ra máu trong viêm phổi do virus hoặc phế cầu nhưng thường ho ít máu, và nếu rõ thì bao giờ ta cũng phải đặt vấn đề tìm nguyên nhân nặng hơn.*

CHẨN ĐOÁN *Hỏi bệnh* có thể giúp hướng tới chẩn đoán: ở người phụ nữ trẻ, không có biểu hiện gì đặc biệt, ho ra máu nhiều lần, mạn tính, có thể do u tuyến phế quản; ho ra máu nhiều lần, có nhiều đờm, và trên hình ảnh chụp X quang có hình vòng vệt đường xe lửa (hình phế quản không bình thường),

và hình ảnh kén, làm ta nghĩ tới giãn phế quản" đờm mủ thối làm ta hướng tới áp xe phổi; Nếu người bệnh là nam giới nghiện thuốc lá, trên tuổi 40, lại gầy nhiều, kém ăn, thì có khả năng là bị ung thư tuyến phế quản; nếu gần đây có chấn thương kín lồng ngực thì phải nghĩ tới giập phổi; và nếu có đau ngực cấp kiểu đau màng phổi thì nên nghĩ tới tắc động mạch phổi hoặc một tổn thương ảnh hưởng tới màng phổi (áp xe phổi, hang phổi do nấm coccidioides và viêm mạch máu ở phổi).

Khám thực thể có thể phát hiện nhiều triệu chứng giúp cho chẩn đoán: tiếng cọ màng phổi hướng tới những chẩn đoán đã nói ở trên, liên quan tới đau do viêm màng phổi, tăng áp lực động mạch phổi làm ta nghĩ tới bệnh tăng áp lực động mạch phổi tiên phát, hẹp van hai lá, tắc động mạch phổi tái phát, và hội chứng Eisenmenger; nếu có tiếng thở rít khu trú tại một vùng phế quản lớn, thì nghĩ tới tổn thương trong nhu mô phổi như ung thư tuyến phế quản hoặc dị vật; tiếng phổi ở hai phế quản thường hướng tới chẩn đoán dò động-tĩnh mạch đại tuần hoàn hoặc bệnh Osler-Rendu-Weber, với dị tật bẩm sinh động-tĩnh mạch phổi; ho nhiều đờm kèm theo khó thở ra bao giờ cũng làm ta nghĩ tới viêm phế quản mạn, cho dù có bệnh nào khác đi kèm. Sau cùng *chụp ronghen phổi* là tối cần thiết cho chẩn đoán. Sự có mặt của hình vòng làm hướng tới giãn phế quản, hình hang có mức nước - hơi nghĩ tới áp xe phổi; và một tổn thương khối nghĩ tới ung thư phổi trung tâm hoặc ngoại vi. Hình một khối tổn thương gây ho ra máu phải phân biệt với vùng viêm phổi do bệnh nhân hít phải máu vào vùng lân cận.

Một trong những vấn đề đòi hỏi thái độ thận trọng nhất là xác định vị trí chảy máu ở người bệnh, mà khám lâm sàng thấy bình thường và chụp X-quang phổi cũng bình thường. Bệnh nhân ho ra máu có xu hướng giữ cho nơi chảy máu không lan xa. Nếu không, dẫn lưu tự nhiên theo trọng lực sẽ làm cho máu chảy vào nơi phổi lành, người bệnh cũng có thể kể tiền sử đau như phải bỏng hoặc đau ở sâu, giúp xác định nơi chảy máu. Lúc này soi phế quản có thể giúp cho chẩn đoán. Thủ thuật này thường rất có ích khi ho ít máu, và không giúp ích gì nhiều nếu có nhiều máu, vì máu khi đó có thể bị hít vào cả những vùng khí đạo lân cận. Do đó, các phế nang bị tràn ngập ("viêm phổi do máu"), làm che lấp nguyên nhân ho ra máu trên phim phổi. Thường hình ảnh X-quang viêm phổi do máu sáng trở lại trong vòng một tuần, và lúc này chụp phổi trở lại có thể phát hiện nguyên nhân.

Tiếp theo hỏi bệnh sử và khám lâm sàng, việc tiến hành chẩn đoán sẽ sử dụng các biện pháp khám nghiệm chuyên khoa cần thiết. Bước đầu tiên là chụp X quang. Soi phế quản thường ở bước sau. Dùng ống soi cứng cho phép nhìn được vào khí đạo trung tâm nhiều hơn. Biện pháp này cũng đặc biệt có ích khi chảy máu tại khu vực này, chảy máu nhiều, và khi ta đặt vấn đề đặt nội khí quản - soi phế quản bằng sợi quang học (chương 201) cho phép nhìn được vào những khí đạo nhỏ chỉ bằng vài milimét đường kính. Kỹ thuật soi đó giúp nhìn thấy, làm sinh thiết, xét nghiệm tế bào học. Do ngày nay ta có thể nhìn trực tiếp vùng ngoại vi xa hơn trước nên những chỉ định chụp phế quản trong ho ra máu đã được sửa đổi. Những chỉ định chính của chụp phế quản là (1) xác định giãn phế quản khu trú, (bao gồm một thùy phổi bị loại trừ do tổn thương) và (2) loại trừ khả năng giãn phế quản lan rộng hơn ở người bệnh có bệnh khu trú đang được xét mổ vì ho ra máu nhiều lần hoặc nhiễm khuẩn tái phát. Phần lớn người bệnh giãn phế quản có hình ảnh X quang phổi bình thường. Nếu những người bệnh đó soi phế quản không thấy gì, thì chỉ còn chụp phế quản là phương tiện duy nhất để xác định chẩn đoán giải phẫu của giãn phế quản. Nếu hình ảnh chụp X quang lồng ngực không bình thường, và hoặc có hình vòng hoặc đường xe điện, ta có thể chẩn đoán giãn phế quản mà không cần chụp phế quản.

ĐIỀU TRỊ. Vì ho ra máu là một triệu chứng gây sợ hãi, nên người ta có xu hướng điều trị quá mức người bệnh. Thường thì ho ra ít máu và tự hết không cần điều trị gì đặc hiệu. Nếu máu ra nhiều, điều trị chủ yếu là để bệnh nhân yên tĩnh, nằm nghỉ tuyệt đối, không làm các thủ thuật chẩn đoán không cần thiết, cho tới khi máu bắt đầu bớt ra thì chữa ho nếu còn ho làm máu ra nhiều hơn. Điều trị cấp cứu đòi hỏi phải có trang bị đặt nội khí quản và hút dịch ngay tại giường với bệnh nhân có nguy cơ bị ngạt thở do tràn ngập phổi bên đối diện với vị trí chảy máu, ta phải đặt nội khí quản sao cho bên phổi có chảy máu cách biệt với bên lành. Thủ thuật này thực hiện được với một ống thông có quả bóng ở phía đầu, mà việc đưa vào phế quản có thể được dễ dàng nhờ một ống soi phế quản sợi quang học,

cho phép nhìn trực tiếp vào khí đạo.

Điều trị ho ra máu dữ dội có thể gây tử vong hãy còn được bàn cãi. Việc cân nhắc giữa điều trị nội khoa với ngoại khoa dựa vào nguy cơ có thể gây tử vong hay không. Ho ra máu dữ dội, thường được định nghĩa với khối lượng lớn hơn 600 ml tới 800 ml/24 giờ, với một tình trạng lâm sàng đáng lo ngại, đe dọa hít phải máu gây nghẹt thở và tử vong. Việc lựa chọn giữa điều trị nội hay ngoại khoa thường liên quan nhiều nhất tới giải phẫu trong ho máu dữ dội. Nguy cơ tử vong lớn ở người lao hang, áp xe phổi do vi khuẩn yếm khí, ung thư phổi, hơn là trong viêm phế quản hay giãn phế quản. Đôi khi phẫu thuật cần cho nhóm trên, nhưng hầu như không bao giờ cần cho nhóm dưới. Nhưng dù thế nào đi nữa, điều trị ban đầu bao giờ cũng là bảo tồn như đã nói ở trên. Điều trị như vậy thường thấy tự nhiên hết ho ra máu. Điều trị ngoại khoa cần được cứu xét dựa trên hình ảnh chụp X quang (ví dụ hang phổi, áp xe phổi, ung thư phổi) và có biểu hiện rõ rệt tổn thương hô hấp hoặc huyết động không điều chỉnh được. Nếu có chỉ định mổ, ta phải soi phế quản để xác định vị trí chảy máu. Nếu không, soi phế quản phải được lui lại sau nhiều ngày vì thủ thuật này dễ làm ho nặng lên, nên máu lại tiếp tục chảy. Thông động mạch phế quản và gây tắc chủ động là cách chữa mới đang được đánh giá trong phạm vi các phương pháp xử trí ho ra máu nặng, đặc biệt ở bệnh nhân ung thư phổi không mổ được. Điều trị bằng tia laser (neodymium YAG - Yttrium aluminium garnet) phải được cứu xét như một phương pháp đối phó với ho ra máu dữ dội.

26. KHÓ THỞ VÀ PHÙ PHỔI

KHÓ THỞ Động tác hô hấp được chi phối bởi hàng loạt cơ chế thần kinh trung ương và ngoại vi, làm tăng thông khí quá mức yêu cầu của chuyển hóa trong những tình huống như lo lắng, sợ hãi, và tăng thông khí theo mức tăng nhu cầu chuyển hóa trong hoạt động thể lực.

Một người bình thường khi nghỉ ngơi không cảm thấy gì khi đang hô hấp, và nếu gắng sức nhẹ hoặc vừa, có thể cảm thấy mình thở, nhưng không thấy khó chịu. Tuy nhiên, trong và sau khi gắng sức cao độ, người ta có thể cảm giác khó chịu khi hô hấp, nhưng vẫn biết rằng cảm giác này chỉ tạm thời và là do mức độ gắng sức mà thôi. Do đó, khó thở, một triệu chứng chính của các bệnh ảnh hưởng tới hô hấp - tuần hoàn, được định nghĩa như là một *cảm giác khó chịu đặc biệt khi hô hấp.*

Mặc dù khó thở, theo định nghĩa thông thường, không gây đau, nhưng cũng như đau, bao gồm cả cảm giác phản ứng với cảm giác đó. Bệnh nhân có những cảm nhận liên quan tới hô hấp và hay dùng một số thuật ngữ để mô tả, như "không đủ không khí", "không khí không vào phổi ngay", "cảm giác nóng âm ỉ trong ngực", "ngực bị bó chặt", "cảm giác mỏi ngực", và "cảm giác nghẹt thở". Cần kiểm tra lại thật kỹ lưỡng lời khai của người bệnh để chắc chắn là có thực khó thở hay không. Khi đã có chẩn đoán chắc chắn là khó thở, thì việc rất cần thiết là tìm hiểu trong hoàn cảnh nào xuất hiện khó thở, và phải đánh giá các triệu chứng đi kèm. Có trường hợp động tác hô hấp có vẻ khó khăn, nhưng lại không có cảm giác khó thở. Ví dụ, trong toan máu chuyển hóa, hiện tượng tăng thông khí ít khi kèm theo cảm giác khó thở. Mặt khác, bệnh nhân có vẻ hô hấp bình thường lại có khi cảm thấy khó thở.

LƯỢNG HÓA MỨC ĐỘ KHÓ THỞ Có thể đánh giá mức độ khó thở dựa vào mức độ gắng sức đã gây ra khó thở. Trong thực hành, các phân loại mức độ khó thở chính của bệnh nhân tim hoặc phổi thường chủ yếu dựa vào khó thở liên quan tới mức độ gắng sức. Tuy nhiên, khi đánh giá mức độ khó thở, cần biết rõ toàn trạng của bệnh nhân, tiền sử công tác, hoạt động, thói quen giải trí. Ví dụ, khó thở xảy ra ở một vận động viên môn chạy khi chạy khoảng 2 dặm có ý nghĩa nghiêm trọng hơn là cũng mức độ khó thở như thế xảy ra ở một người không hoạt động mà chỉ chạy có một đoạn đường ngắn thôi. Một số bệnh nhân có bệnh tim hoặc phổi cũng có thể biểu hiện khó thở tương tự nhưng lại do nguyên nhân khác (ví dụ: suy tuần hoàn ngoại biên, hoặc viêm nặng xương khớp vùng háng hoặc điều phối) cho nên chẩn đoán khó thở khi gắng sức không đặt ra được cho dù chức năng tim hoặc phổi có bị tổn thương trầm trọng.

Một số trường hợp khó thở không liên quan trực tiếp tới gắng sức. Khó thở đột ngột từng cơn khi nghỉ ngơi có thể do tắc động mạch phổi, tràn khí màng phổi tự phát hoặc lo lắng. Khó thở kịch phát về đêm là một đặc trưng của *suy thất trái*. Khó thở khi nằm ngửa, gọi là *orthopnea* (xem phần dưới), được coi như xảy ra chủ yếu trong suy tim có phù,

nhưng cũng xảy ra ở cả người hen phế quản hoặc tắc nghẽn mạn tính khí đạo, và hay gặp trong một bệnh hiếm thấy: liệt vòm cơ hoành hai bên. Khó thở xảy ra khi bệnh nhân nằm nghiêng sang một bên trái hoặc phải, gọi là *Trepopnea* thấy trong bệnh tim, còn *platypnea* là kiểu khó thở chỉ xảy ra ở tư thế ngồi thẳng. Việc giải thích cơ chế của hai loại khó thở này chưa đầy đủ, nhưng có thể được coi là do thay đổi quá trình thông khí - tưới máu trong khi thay đổi tư thế (chương 20).

CƠ CHẾ KHÓ THỞ. Thường thầy thuốc lâm sàng liên hệ triệu chứng khó thở với nguyên nhân chèn ép khí đạo hoặc suy tim, và từ đó tiến hành chẩn đoán và điều trị, rồi cảm thấy thỏa mãn với sự hiểu biết của mình về cơ chế khó thở. Nhưng thực ra, các nhà nghiên cứu lâm sàng cũng chưa làm sáng tỏ được cơ chế thực của khó thở.

Khó thở xuất hiện khi công năng của động tác hô hấp quá lớn. Lực cần thiết cho hô hấp khiến các cơ hô hấp phải co giãn thêm để gây được sự thay đổi thể tích lồng ngực nếu lồng ngực hoặc phổi giảm khả năng co giãn (compliance) hoặc nếu sức cản tăng lên đối với không khí lưu thông. Công năng hô hấp cũng tăng lên khi thông khí quá mức so với mức độ hoạt động của cơ thể. Mặc dù người ta dễ bị khó thở khi công năng hô hấp tăng song lý thuyết về công không tính tới sự khác biệt giữa thở sâu nhưng gánh nặng cơ học bình thường và thở bình thường với gánh nặng cơ học tăng. Công năng có thể như nhau ở hai loại thở nói trên, nhưng người ta thấy khó thở nếu là thở bình thường nhưng có tăng gánh nặng cơ học. Thực ra, nếu có tăng thêm gánh nặng khi hô hấp, ví dụ bằng cách cho một vật cản ở miệng, thì hoạt động của trung tâm hô hấp sẽ tăng cường, như đã được những chỉ số mới về thần kinh chứng minh, và tăng quá mức so với sự tăng công năng hô hấp. Từ đó, có một thuyết hấp dẫn coi là có liên quan giữa chiều dài không tương xứng với sức căng tại các cơ hô hấp. Theo Campbell cảm giác khó thở xuất hiện khi các thoi cơ so với chiều dài cơ tế bào thần kinh nhận cảm sức căng không sắp xếp bình thường nữa. Sự sắp xếp lộn xộn này có thể đã gây ra cảm giác thở không đủ so với sức căng cơ hô hấp đã được tạo ra. Thuyết này khó kiểm chứng, và cho dù có kiểm chứng được trong vài trường hợp đi nữa thì cũng không giải thích được khó thở mặc dù đã được thở máy ở người bị liệt hoàn toàn, hoặc do đứt tủy sống, hoặc do nghẽn tắc dẫn truyền thần kinh - cơ. Có thể là trong những trường hợp đó, các tín hiệu thần kinh từ phổi và (hoặc) từ các khí đạo đã đi qua dây thần kinh phế vị, tới thần kinh trung ương, và cho cảm giác khó thở. Có thể là nhiều cơ chế ở mức độ khác nhau trong các tình huống lâm sàng khác nhau mà có triệu chứng khó thở. Có thể trong một số trường hợp, khó thở do các trung tâm nhận cảm vùng hô hấp trên bị kích thích; trong các tình huống khác lại là các trung tâm nhận cảm ở phổi, khí đạo, cơ hô hấp, hoặc có sự phối hợp của các cấu trúc đó. Nhưng trong mọi tình huống, khó thở đều được đặc trưng bởi sự tăng cường quá mức hoặc không bình thường hoạt động của các trung tâm hô hấp tại thân não. Sự hoạt động này bắt đầu từ các kích thích được truyền đi từ hoặc qua một loạt các cấu trúc đường dẫn truyền bao gồm: (1) các thụ thể trong lồng ngực, qua dây thần kinh phế vị; (2) các dây thần kinh hướng tâm, đặc biệt là từ các cơ hô hấp và thành ngực, nhưng cũng từ các cơ xương và khớp; (3) các thụ thể hóa học trong não, các tiểu thể động mạch chủ và động mạch cảnh, và từ các nơi khác trong hệ tuần hoàn; (4) các trung tâm ở cao hơn (vỏ não) và có thể (5) các sợi hướng tâm của dây thần kinh hoành. Nói chung có một mối tương quan rõ rệt giữa mức độ khó thở với những rối loạn chức năng phổi hoặc tim là nguyên nhân của khó thở.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT Bệnh gây tắc nghẽn khí đạo (Xem thêm chương 202 và 208).

Tắc nghẽn có thể xảy ra ở bất kỳ nơi nào, từ khí đạo ngoài lồng ngực, cho tới những khí đạo nhỏ ở vùng ngoại vi của phổi. Tắc nghẽn khí đạo lớn có thể xuất hiện cấp diễn, ví dụ như trong khi hít phải thức ăn hoặc dị vật, hoặc trong phù nề do rối loạn thần kinh mạch máu vùng thanh môn. Hoàn cảnh xuất hiện hoặc lời khai của người chứng kiến và một số vết nổi mẩn rải rác đều có thể giúp gợi ý chẩn đoán phù thanh môn. Phù cấp tính đường hô hấp trên đòi hỏi điều trị cấp cứu. Các thể mạn tính hơn có thể do khối u hoặc hẹp xơ hóa sau mở khí quản hoặc sau một thời gian dài đặt nội khí quản. Cho dù là thể cấp hay mạn tính, dấu hiệu chính đều là khó thở và những dấu hiệu đặc hiệu là tiếng thở khò khè và co kéo hố trên đòn khi bệnh nhân hít vào. Tắc nghẽn khí đạo trong lồng ngực có thể xảy ra cấp diễn hoặc từng cơn hoặc mạn tính, nặng lên khi bội nhiễm hô hấp. Tắc nghẽn cấp diễn từng cơn với tiếng thở rít là đặc điểm của *hen phế quản*. Ho

mạn tính kèm khạc đờm là đặc điểm của *viêm phế quản mạn tính* và *giãn phế quản*. Thường gặp nhất là thở ra kéo dài, ran ngáy ở hai phổi trong viêm phế quản mạn tính, còn trong giãn phế quản, ran có thể khu trú. Bội nhiễm gây ho nặng hơn lên, tăng đờm có mủ, và khó thở nặng hơn. Trong những đợt đó người bệnh có thể kêu bị những cơn khó thở về đêm, với tiếng thở rít, bớt đi nếu ho và khạc đờm.

Giãn phế nang (chương 208) chủ yếu, thường thấy ở người khó thở khi gắng sức trong nhiều năm, rồi tiến tới khó thở khi nghỉ ngơi. Tuy đây là một bệnh của nhu mô phổi, song giãn phế nang bao giờ cũng có tắc nghẽn khí đạo.

Các bệnh có tổn thương lan tỏa nhu mô phổi (Xem chương 209).

Có rất nhiều bệnh, từ viêm phổi cấp tới các bệnh mạn tính như bệnh sarcoid và các thể khác nhau của bệnh bụi phổi. Hỏi bệnh, khám lâm sàng và hình ảnh bất thường của chụp X quang lồng ngực thường cho hướng chẩn đoán. Người bệnh thường khó thở nhanh, PCO_2 và P O_2 động mạch thấp hơn bình thường. Gắng sức nhiều khi sẽ làm giảm P O_2, thể tích phổi giảm và phổi cứng lại, như vậy dẫn suất kém bình thường.

Các bệnh gây tắc tuần hoàn phổi (xem thêm chương 211) Các đợt khó thở liên tiếp khi nghỉ ngơi thường là do tắc động mạch phổi tái phát. Nơi tắc mạch, ví dụ viêm tắc tĩnh mạch chi dưới hoặc vùng tiểu khung, nếu phát hiện được sẽ giúp ích nhiều cho chẩn đoán. Kết quả định lượng các khí trong máu hầu như bao giờ cũng không bình thường, nhưng thể tích phổi thường không hoặc rất ít thay đổi bệnh lý.

Các bệnh ở thành ngực hoặc các cơ hô hấp (xem thêm chương 215) Khám thực thể xác định được bệnh lý thành ngực, ví dụ gù vẹo nặng, lõm lồng ngực (pectus excavatum) hoặc viêm cột sống. Mặc dù cả ba bệnh này có thể đều kèm khó thở, nhưng chỉ có bệnh gù vẹo mới hay gây rối loạn thông khí đủ phát sinh tâm-phế mạn và suy hô hấp.

Mặc dù dung tích sống, thể tích phổi và khí lưu thông đều bình thường trong bệnh lõm lồng ngực, nhưng đã có dấu hiệu tim bị xương ức từ phía trước đẩy ra sau, làm giảm thể tích thất lúc tâm trương khi nhu cầu cơ thể tăng trong gắng sức. Như vậy, cũng có yếu tố tim trong khó thở ở bệnh này.

Sự suy yếu và liệt cơ hô hấp đều có thể dẫn tới suy hô hấp và khó thở (chương 215) nhưng thường thấy các triệu chứng và dấu hiệu rối loạn thần kinh hoặc có biểu hiện rõ rệt ở các cơ quan khác nhiều hơn.

Bệnh tim Ở người có bệnh tim, khó thở khi gắng sức bình thường xảy ra do tăng áp lực mao quản; ngoài những nguyên nhân ít gặp như tắc nghẽn tĩnh mạch phổi (chương 185), tăng áp lực mao quản do tăng áp nhĩ trái, hậu quả của rối loạn chức năng thất trái (chương 181 và 182); giảm độ dẫn suất thất trái và hẹp van hai lá. Áp lực thủy tĩnh tăng trong tuần hoàn phổi có xu hướng làm đảo lộn cân bằng Starling (xem "Phù phổi" ở dưới), hậu quả là thấm dịch vào khoảng gian bào làm giảm dẫn suất của phổi và kích thích các thụ thể J (cận mao quản) tại khoảng gian bào phế nang. Nếu tăng áp lực tuần hoàn phổi kéo dài sẽ làm dày vách mạch máu phổi và làm tăng các tế bào quanh mạch và tăng tổ chức xơ, do đó lại làm giảm dẫn xuất của phổi. Sự tranh chấp không gian giữa các mạch máu, khí đạo, và sự gia tăng dịch ở khoảng gian bào làm nhỏ lại kích thước các khí đạo nhỏ, làm tăng sức cản của khí đạo Sự sút giảm dẫn suất và gia tăngsức cản củakhí đạo làm tăng công năng hô hấp và công năng này ở một mức độ nhất định, bị giảm thiểu vì sự giảm sút thể tích lưu thông (tidal volume), được bù trừ bởi tần số thở tăng. Trong suy tim có cung lượng tim giảm nặng, khó thở còn có liên quan tới sự mệt mỏi của cơ hô hấp, do giảm tưới máu cơ. Toan chuyển hóa đặc trưng của suy tim nặng có vai trò đóng góp. Khó thở cũng có thể liên quan tới thiếu oxy trầm trọng ở đại tuần hoàn và ở não, như ta thấy trong gắng sức ở bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh và nối thông phải - trái.

Khó thở do bệnh tim thường bắt đầu là khó thở khi gắng sức nhiều và, với năm tháng, tiến triển tới mức độ khó thở cả khi nghỉ ngơi. Đôi khi triệu chứng đầu tiên là ho khan khi nằm, đặc biệt về đêm.

Khó thở khi ngồi, (orthopnea), khi nằm, và khó thở kịch phát về đêm, những cơn đoản hơi xảy ra về đêm, làm bệnh nhân thức giấc, là đặc trưng của thể suy tim đã nặng có tăng áp lực tiểu tuần hoàn, áp lực mao quản, nói tới ở chương 182. Khó thở khi ngồi là do thay đổi trọng lực khi bệnh nhân ở tư thế nằm. Sự gia tăng thể tích máu trong lồng ngực làm tăng thể tích đóng của phổi (chương 200) và làm giảm thể tích sống. Một tác nhân nữa có liên quan tới tư thế nằm là cơ hoành nâng cao, khiến

thể tích phổi lúc cuối thì thở ra hạ thấp. Sự phối hợp giữa thể tích phổi giảm lúc cuối thì thở ra và tăng lên khi đóng dẫn tới hậu quả làm thay đổi đáng kể trao đổi khí ở phế nang - mao quản.

KHÓ THỞ KỊCH PHÁT VỀ ĐÊM Còn gọi là *cơn hen tim*. Tình trạng khó thở nặng thường xảy ra về đêm và làm bệnh nhân thức giấc. Cơn khó thở xảy ra do những tác nhân kích thích đã làm nặng lên tình trạng ứ trệ tuần hoàn ở phổi. Thường ta thấy thể tích máu toàn phần tăng lên về đêm do phù được tái hấp thu từ những phần thấp khi người bệnh nằm. Việc phân phối lại thể tích máu như vậy khiến thể tích máu trong lồng ngực tăng lên, do đó, gây ứ trệ tuần hoàn phổi. Bệnh nhân khi ngủ chịu đựng tương đối tốt hơn tình trạng ứ trệ tuần hoàn phổi, và chỉ thức giấc khi phù phổi và co thắt phế quản thực sự phát triển, khi đó cảm thấy nghẹt thở và hô hấp có tiếng rít.

NHỊP THỞ CHEYNES - STOKES (Xem chương 182)

CHẨN ĐOÁN Chẩn đoán khó thở do bệnh tim dựa vào xác định có bệnh tim trên cơ sở hỏi bệnh và khám thực thể. Có thể có nhồi máu cơ tim trong tiền sử, có thể nghe thấy tiếng T_3, T_4 và (hoặc) có thất trái to, tĩnh mạch cổ giãn, và(hoặc) phù ngoại biên. Nhiều khi trên hình ảnh X quang có dấu hiệu suy tim, với biểu hiện phù kẽ, phân bố lại tuần hoàn phổi, và có dịch giữa các thùy phổi và trong ổ màng phổi. Nhiều khi có tim to, có khi không có tim to toàn bộ, đặc biệt ở bệnh nhân khó thở do nhồi máu cơ tim hoặc hẹp van hai lá; nếu là hẹp van hai lá thì thường cơ nhĩ trái to. Điện tâm đồ (chương 178) hiếm có dấu hiệu đặc biệt của bệnh tim, và không giúp cho chẩn đoán đặc hiệu khó thở do bệnh tim, tuy nhiên, cũng hiếm thấy điện tâm đồ bình thường ở người bệnh khó thở do bệnh tim.

Chẩn đoán phân biệt giữa khó thở do tim và do phổi Phần lớn người bệnh khó thở có bằng chứng lâm sàng hiển nhiên do bệnh tim hoặc phổi. Khó thở do bệnh phổi tắc nghẽn có xu hướng phát triển từ từ hơn so với trong bệnh tim. Tất nhiên có ngoại lệ đối với trường hợp bội nhiễm phế quản, viêm phổi hoặc tràn khí màng phổi, hoặc cơn hen phế quản nặng thêm lên. Cũng như khó thở do bệnh tim, khó thở do bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng khiến bệnh nhân có thể thức giấc về đêm, nhưng thường có kèm theo khạc đờm; khó thở bớt đi sau khi bệnh nhân đã khạc hết các dịch xuất tiết.

Khó khăn trong chẩn đoán phân biệt hai loại khó thở còn bị phức tạp thêm do tình trạng cả hai nội tạng cùng bị tổn thương do bệnh. Bệnh nhân có tiền sử viêm phế quản mạn hoặc hen phế quản nếu suy thất trái thì có xu hướng bị nhiều cơn co thắt phế quản tái phát, có thở rít, kết hợp với những cơn khó thở kịch phát về đêm và phù phổi. Tình trạng hen tim này thường xảy ra với những người bệnh có suy tim rõ rệt. Cơn hen tim cấp còn được phân biệt với cơn hen phế quản cấp dựa vào tình trạng đái nhiều sau đó, các tiếng ran bọt qua khí đạo, và xanh tím thường gặp nhiều hơn.

Ta nên thăm dò chức năng phổi khi chưa rõ nguyên nhân khó thở; để xác định được là do bệnh tim, phổi, dị tật lồng ngực hoặc do lo lắng. Ngoài các phương pháp thông thường chẩn đoán bệnh tim (chương 176) ta có thể xác định tỷ lệ nhát bóp (ejection fraction) khi nghỉ ngơi và gắng sức nhờ chụp tâm thất dùng đồng vị phóng xạ (chương 179); trong suy thất trái, tỷ lệ nhát bóp suy sụp, còn trong bệnh phổi nặng, tỷ lệ nhát bóp của thất phải có thể thấp khi nghỉ ngơi và có thể thấp hơn nữa khi gắng sức. Nếu chỉ do lo lắng hoặc giả vờ, thì tỷ lệ nhát bóp của cả hai thất đều bình thường khi nghỉ ngơi cũng như khi gắng sức. Quan sát kỹ quá trình làm nghiệm pháp gắng sức trên thấm thảm lăn nhiều khi giúp xác định được bệnh nhân giả vờ hoặc lo sợ gây ra khó thở. Trong các trường hợp đó, bệnh nhân thường kêu đoản hơi, nhưng có vẻ như hô hấp không cần gắng sức hoặc hoàn toàn chỉ là thở không đều.

Nhiễu tâm lo âu (anxiety neurosis) Khó đánh giá được khó thở xảy ra ở người nhiễu tâm lo âu. Các triệu chứng cảm thấy và trong tình trạng tăng thông khí quá mức (hyperventilation) không giúp cho chẩn đoán phân biệt nhiễu tâm với các quá trình khác, ví dụ như tắc động mạch phổi nhiều lần. Một tình huống nữa cũng rất dễ chẩn đoán lầm là khi lồng ngực đau và những thay đổi trên điện tâm đồ lại đi kèm hội chứng thông khí quá mức. Nếu do nhiễu tâm, nhiều khi còn gọi là *suy nhược thần kinh tuần hoàn* (neurocirculatory asthenia) (chương 4) ngực thường đau nhói, thay đổi cường và đau nhiều chỗ; và những thay đổi của điện tim thường gặp nhất ở thời kỳ tái cực, có khi có vài ngoại tâm thu thất. Có thể cần làm các xét nghiệm về chức năng tim - phổi khi nghỉ và khi gắng sức để giúp xác định chắc chắn

lo lắng thực sự là nguyên nhân gây khó thở. Một số dấu mối có thể giúp hướng tới nghi ngờ nguyên nhân tâm lý của khó thở. Kiểu thở dài thường thấy và kiểu thở bất thường, không đều cũng giúp cho chẩn đoán. Nhiều khi nhịp thở trở lại bình thường trong giấc ngủ.

PHÙ PHỔI

PHÙ PHỔI DO BỆNH TIM Tăng áp lực tĩnh mạch phổi với hậu quả đầu tiên ứ trệ tuần hoàn phổi là hiện tượng phổ biến trong phần lớn các trường hợp khó thở liên quan tới suy tim có phù. Phổi giảm khả năng co giãn, sức cản tăng ở các khí đạo nhỏ, và tuần hoàn bạch mạch tăng, một hiện tượng có lẽ giúp duy trì thể tích dịch ngoài tế bào tuần hoàn phổi được hằng dịch. Ở giai đoạn sớm này, thường có khó thở nhẹ, nhịp thở tăng, và nếu đo được nồng độ các khí trong máu, động mạch thì PaO2 và PaCO2 đều giảm và có hiện tượng tăng quá mức chênh áp lực oxy giữa phế nang và động mạch. Bản thân hiện tượng khó thở nhanh mà nguyên nhân có thể là do kích thích các thụ thể tại khu vực kẽ phổi (pulmonary interstitium), lưu lượng dịch bạch mạch tăng nhờ tăng bơm dịch đó khi tăng thông khí. Những thay đổi đã mô tả được phát hiện từ rất sớm nhờ nghe khi khám bệnh, hoặc hình ảnh chụp X quang hướng tới suy tim. Nếu tăng áp lực trong lòng mạch máu nhiều và đủ lâu rồi, thì dịch đã thoát nhiều ra khoảng gian bào, cho dù sau đó lưu lượng bạch mạch có tăng. Ở thời điểm này các triệu chứng lâm sàng xấu đi, khó thở nhanh tăng lên rồi sự trao đổi khí cũng suy sụp, và những thay đổi về hình ảnh X quang, ví dụ đường Kerley B và ranh giới các phế huyết quản mờ đi, xuất hiện ngay ở giai đoạn trung gian này, các tế bào của mội mạc mao quản có khoảng tiếp xúc bị giãn rộng, nếu các phân tử lớn thoát được ra vùng gian bào. Cho tới giai đoạn này, phù đơn thuần là ở khoảng gian bào. Khi áp lực trong máu tăng thêm nữa thì mối liên kết vốn chặt chẽ giữa các tế bào lát của phế nang bị phá vỡ, và phù phế nang xuất hiện, dịch tràn vào túi phế nang, trong đó có hồng cầu và các phân tử lớn. Khi đó, ta có phù phế nang.Mặc dù lúc đầu chỉ được coi là những biểu hiện sớm và tế nhị trên hình ảnh X quang của phù khoảng gian bào, nhưng gần đây người ta đã thấy có hiện tượng phân phối lại tuần hoàn phổi chống lại tác dụng của trọng lực (antigravity distribution) chỉ khi nào đã bắt đầu có phù phế nang. Nếu áp lực máu tiếp tục tăng nữa, làm phá vỡ nặng nề màng tiếp xúc mao quản-phế nang thì dịch phù tràn ngập phế nang và các đường thở.

Lúc đó, ta có đầy đủ bệnh cảnh lâm sàng của phù phổi với ran ẩm và ran ngáy hai bên phổi và hình ảnh X quang phổi cho thấy hai phế trường mờ lan tỏa, vùng phần vốn rốn phổi càng đậm hơn. Trường hợp điển hình, người bệnh lo sợ, vã mồ hôi, khạc ra bọt hồng. Qúa trình trao đổi khí càng rối loạn trầm trọng khi tình trạng thiếu oxy và tăng CO_2 máu xuất hiện. Nếu không điều trị hữu hiệu (chương 182), sẽ có toan máu, giảm oxy và ngừng hô hấp.

Trình tự ứ đọng dịch đã mô tả ở trên tuân theo luật Starling về trao đổi dịch gian bào qua mao quản:

$$\text{Ứ đọng dịch} = K[(P_c - P_{IF}) - \sigma(\pi_{pl} - \pi_{IF} - Q_{lymph}$$

Trong đó: K = hệ số thấm

P_c = áp lực mao quản trung bình

π_{IF} = áp lực keo của dịch gian bào

σ = hệ số phản hồi của các phân tử lớn

P_{IF} = áp lực trung bình của dịch gian bào

π_{pl} = áp lực keo của huyết tương

Q_{lymph} = lưu lượng bạch mạch

Các áp lực có xu hướng đẩy dịch ra khỏi máu là Pc và pIF, mà bình thường ra yếu hơn hẳn các áp lực có xu hướng kéo dịch trở về mạch máu, có nghĩa đó là tổng đại số của PIF và Ppl. Trong phương trình nói trên phải kể tới lưu lượng tân dịch có thể tăng lên trong trường hợp mất cân bằng thông thường giữa các lực, và kết quả là tích tụ dịch gian bào sẽ không rõ rệt nữa. Tuy nhiên, về sau này, khi các cầu nối trước tiên là giữa các tế bào nội mạc, và sau đó là giữa các tế bào phế nang, bị mở ra, thì hệ số thấm và phản hồi sẽ thay đổi rõ rệt. Như vậy, bước khởi đầu trong thay đổi huyết động của phù phổi là quá trình lọc và thanh thải dịch. Khi áp lực tiếp tục tăng cao nữa, thì sẽ có sự gián đoạn của cả cấu trúc lẫn chức năng của phế nang - mao quản.

PHÙ PHỔI KHÔNG DO BỆNH TIM Có nhiều trường hợp phù phổi do mất cân bằng giữa các lực của Starling chứ không phải do tăng áp lực mao quản phổi. Tuy giảm áp lực keo của huyết tương

gặp trong giảm albumin máu (ví dụ trong bệnh suy gan nặng, hội chứng thận hư, bệnh đường ruột gây mất protein) có thể làm ta nghĩ có thể phù phổi, nhưng vẫn có cân bằng giữa các lực mà bình thường ra kích thích hấp thụ nên phải tăng ít nhiều áp lực mao quản mới tạo được điều kiện cho phù xuất hiện. Hiện tượng tăng áp lực âm tính của áp lực gian bào được coi như tham gia vào cơ chế bệnh sinh của phù phổi một bên do rút hơi nhanh trong điều trị tràn khí màng phổi. Trong trường hợp này chỉ có chụp X quang mới thấy rõ được phù phổi. Gần đây người ta giả thuyết rằng tình trạng tăng nhiều áp lực âm tính xảy ra trong cơn hen nặng có thể liên quan với phù khoảng gian bào. Nếu giả thuyết này được chứng minh đầy đủ bằng các dữ kiện lâm sàng, thì hen có thể được coi như một ví dụ phù do tăng áp lực âm tính ở khoảng gian bào. Tắc bạch mạch do xơ hóa, do viêm hoặc do ung thư có thể gây ra phù khoảng gian bào. Trong các trường hợp đó, bệnh chính được biểu hiện bao trùm lên tất cả các dấu hiệu lâm sàng và X quang.

Có những trường hợp khác tăng dịch gian bào ở phổi mà lại không mất cân bằng giữa các lực trong lòng mạch và ở gian bào cũng như không có thay đổi ở bạch mạch, nhưng có thể là do tổn thương màng phế nang - mao quản. Về mặt thực nghiệm, điển hình của loại này là phù phổi sau khi dùng Alloxan. Bất kỳ loại kích thích độc nào hoặc tự nhiên xảy ra, hoặc do môi trường, bao gồm các bệnh nhiễm khuẩn lan tỏa ở phổi, hít phải do tai nạn, sốc (đặc biệt trong nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm, và viêm tụy chảy máu, và trong phẫu thuật dùng tuần hoàn ngoài cơ thể (caidropulmonary bypass) cũng đều có liên quan tới phù phổi lan tỏa mà không hề có nguồn gốc huyết động. Các tình huống đó có thể gây ra hội chứng suy hô hấp ở người lớn và sẽ được nói tới ở chương 216.

Các thể phù phổi khác Có 3 thể phù phổi mà chúng ta chưa biết rõ ràng lắm mối liên quan với tình trạng tăng tính thấm thành mạch, giảm lưu lượng bạch mạch, hoặc mất cân bằng giữa các lực của Starling; do đó các thể phù phổi đó chưa được giải thích một cách rõ rệt, chính xác. *Dùng thuốc gây ngủ quá liều* đã được nhiều người biết là có thể gây phù phổi. Mặc dù chất heroin theo đường tiêm trong những trường hợp phạm pháp đã được coi là nguyên nhân chính, nhưng ngay cả trong trường hợp chữa bệnh nghiện túc, có khi morphin, methadon, và dextropropoxyphen cũng gây được phù phổi. Như vậy, ta không còn chấp nhận được giả thuyết trước đây coi phù phổi là do các tạp chất được tiêm lẫn với thuốc. Đã có bằng chứng có thể có thay đổi độ thấm của phế nang và mao quản chứ không phải là tăng áp lực mao quản phổi.

Ở độ cao và lại gắng sức quá nhiều là điều kiện gây phù phổi đã được biết rõ ở những người khỏe mạnh nhưng chưa thích nghi. Gần đây người ta thấy những người sinh trưởng ở vùng cao tuy đã quen rồi song vẫn bị phù phổi khi trở lại vùng núi cao sau một thời gian tương đối ngắn sống ở vùng thấp. Hội chứng này rất phổ biến ở người dưới 25 tuổi. Cơ chế phù phổi ở độ cao chưa được sáng tỏ và các công trình nghiên cứu vẫn còn nhiều mâu thuẫn với nhau, có người cho là co tĩnh mạch phổi có người lại coi co thắt tiểu động mạch phổi là cơ chế quan trọng nhất. Vai trò của thiếu oxy ở độ cao đã được nói tới vì lý do người bệnh có đáp ứng với oxy trong điều trị và (hoặc) trở lại vùng thấp. Bản thân việc thiếu oxy không làm thay đổi độ thấm của màng phế nang - mao quản do vậy, tình trạng tăng cung lượng tim và áp lực động mạch phổi khi gắng sức, kết hợp với co thắt tiểu động mạch phổi do thiếu oxy, hiện tượng rõ rệt ở người trẻ hơn, có thể phối hợp với nhau để tạo ra một ví dụ về phù phổi do tăng áp lực trước tiểu động mạch phổi.

Nghi ngờ *phù phổi do thần kinh* khi người bệnh có rối loạn thần kinh trung ương mà trước đó không có biểu hiện rối loạn chức năng thất trái. Tuy phần lớn các công trình thực nghiệm đều nói tới vai trò thần kinh thực vật, nhưng cơ chế hoạt động của hệ giao cảm dẫn tới phù phổi mới chỉ là trong giả thuyết mà thôi. Chúng ta biết rằng adrenalin khi được tiết ra nhiều sẽ dẫn tới co thắt mạch ngoại biên làm tăng huyết áp và dồn máu về tuần hoàn trung ương. Ngoài ra, có khả năng là cũng xảy ra hiện tượng giảm dẫn suất (compliance) thất trái, và cả hai tác nhân kể trên đều làm tăng áp lực nhĩ trái đủ gây ra phù phổi theo cơ chế huyết động. Các dữ kiện thực nghiệm gần đây hỗ trợ cho giả thuyết là sự kích thích các thụ thể adrenalin làm tăng trực tiếp độ thấm của mao quản, nhưng hiệu ứng này tương đối nhỏ so với sự mất cân bằng của các lực Starling.

ĐIỀU TRỊ PHÙ PHỔI Xem chương 182

27. TÍM TÁI, THIẾU OXY VÀ ĐA HỒNG CẦU

TÍM TÁI

Tím tái là mầu phớt xanh của da và niêm mạc do tăng nồng độ hemoglobin khử hoặc các dẫn xuất của hemoglobin, trong các mạch máu nhỏ tại các vùng đó. Thường xanh tím ở môi, nền móng tay, tai, và gan bàn tay. "Tím đỏ" gặp trong bệnh đa hồng cầu (chương 289) cần phân biệt với xanh tím thực sự nói tới ở đây.

Carboxyhemoglobin gây ra bừng đỏ mầu quả anh đào hơn là tím (chương 171). Mức độ tím thay đổi tùy theo các sắc tố ở da, cũng như là tình trạng các mao quản dưới da. Phát hiện chính xác xanh tím và mức độ xanh tím trên lâm sàng là vấn đề khó, như các nghiên cứu về đo nồng độ oxy đã chứng minh. Trong một số trường hợp, ta có thể chẩn đoán tím trung ương một cách chắc chắn dựa vào độ bão hòa oxy trong động mạch xuống tới 85 phần trăm; nhưng trong một số trường hợp khác, ta chỉ chẩn đoán được khi độ bão hòa đó xuống tới 75 phần trăm.

Lượng hemoglobin khử tăng lên trong mạch máu dưới da mà gây ra tím có thể do khối lượng máu tĩnh mạch tăng trong giãn các tiểu tĩnh mạch và một đoạn của tĩnh mạch của mao quản, hoặc do giảm độ bão hòa oxy trong máu mao quản. Nói chung, tím rõ rệt khi nồng độ trung bình trong mao quản của hemoglobin khử cao hơn 5g/dl. *Giá trị tuyệt đối* của lượng hemoglobin khử có ý nghĩa trong việc gây tím hơn là giá trị tương đối. Như vậy, đối với người bệnh thiếu máu nặng, tuy *giá trị tương đối* của hemoglobin khử trong tĩnh mạch có thể rất cao nếu đối chiếu với tổng lượng hemoglobin, nhưng do tổnglượng hemoglobin lại hạ nhiều nên giá trị tuyệt đối của hemoglobin khử cũng phải thấp và nhiều người bệnh có thiếu máu nặng, do đó bệnh nhân có thiếu máu nặng và kể cả có độ bão hòa oxy động mạch thấp, cũng không tím. Ngược lại, nếu tổn thương hemoglobin càng cao thì xu hướng tím càng nhiều; như vậy bệnh nhân bị đa hồng cầu nặng có xu hướng xanh tím mặc dù độ bão hòa oxy có thể cao hơn là những người có hematocrit bình thường.

Tương tự, ứ huyết thụ động cục bộ, tình trạng gây tăng tổng lượng hemoglobin khử trong các mạch máu tại một vùng, có thể gây tím. Tím còn có thể gặp trong trường hợp có hemoglobin không có hoạt tính trong máu: chỉ cần 1,5 g/dL methemoglobin hoặc 0,5g sulfhemoglobin cũng đủ gây tím rồi.

Người ta chia xanh tím ra hai loại, *trung ương* và *ngoại biên*. Trong tím *trung ương* có tình trạng máu động mạch không bão hòa oxy hoặc có một dẫn xuất bất thường của hemoglobin, da và niêm mạc đều tím. Trong tím *ngoại biên* có tình trạng máu chảy chậm tại một vùng và oxy được lấy đi nhiều qúa mức từ máu động mạch có hàm lượng oxy bình thường. Loại này là do co mạch và giảm lưu lượng máu ngoại vi, như trong tiếp xúc với lạnh, sốc, suy tim, và bệnh mạch ngoại biên. Thường trong loại tím này, niêm mạc miệng và dưới lưỡi không bị ảnh hưởng. Chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng tím trung ương với tím ngoại biên không phải lúc nào cũng đơn giản, và trong các trường hợp như sốc tím có phù phổi thì có lẫn lộn cả hai loại tím này.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT (Xem bảng 27 - 1)

Tím trung ương Sự giảm bão hòa oxy là do giảm sút rõ rệt áp lực riêng phần của oxy trong máu động mạch. Tình trạng này có thể xảy ra khi áp lực riêng phần của oxy giảm trong không khí thở vào mà không có tăng thông khí bù trừ trong phế nang để giữ được mức oxy cần thiết. Xanh tím không xuất hiện rõ rệt khi lên cao tới 8000 bộ (Anh) nhưng sẽ rõ rệt nếu ta lên tới 16.000 bộ. Lý do dễ hiểu khi ta nghiên cứu dạng S của đường cong phân ly oxy (hình 283 - 4). Ở độ cao 8000 bộ, áp lực riêng phần của oxy trong không khí hít vào khoảng 80 mm Hg và hemoglobin hầu như đã bão hòa. Tuy nhiên, ở 16.000 bộ, áp lực riêng phần của oxy trong không khí và phế nang vào khoảng 85 và 50 mmHg và đường cong phân ly oxy cho thấy máu động mạch chỉ mới bão hòa tới 75 phần trăm mà thôi. Như vậy có 25 phần trăm hemoglobin ở dưới dạng khử, một khối lượng có thể được coi như gây ra tím nếu không có thiếu máu. Tương tự, loại hemoglobin đã biến chất có đặc điểm ít có ái tính với oxy (Hb Kansas) gây ra độ bão hòa thấp của oxy động mạch và kết qủa là xanh tím (chương 288).

Trong trường hợp *chức năng phổi tổn thương nặng*, do thông khí hoặc tưới máu kém tại những vùng ở phổi không được thông khí hoặc kém thông khí, nên thường có xanh tím (chương 200). Tình huống

này có thể xảy ra cấp diễn, trong viêm phổi diện lớn hoặc phù phổi, hoặc trong bệnh phổi mạn tính (ví dụ giãn phế nang). Trong bệnh phổi mạn tính thường có đa hồng cầu và có thể có ngón tay dùi trống. Tuy nhiên, trong nhiều loại bệnh phổi mạn tính có xơ phổi và tắc mạng lưới mao quản phổi lại không thấy xanh tím là vì các vùng ít được thông khí tương đối ít được tưới máu hơn.

Một nguyên nhân nữa của sút giảm độ bão hòa oxy động mạch là *thông luồng máu tĩnh mạch, đại tuần hoàn và động mạch tuần hoàn*. Một số bệnh tim bẩm sinh có tím (chương 185). Do bình thường máu chảy từ chỗ có áp lực cao tới áp lực thấp, nên trong dị tật thông các vách tim, muốn có thông luồng từ phải sang trái thì phải có một tổn thương gây tắc nghẽn ở xa vị trí thông hoặc phải có tăng sức cản ở tuần hoàn phổi. Loại bệnh tim bẩm sinh có tím thường gặp nhất là thông liên thất phối hợp với tắc nghẽn phần ra của động mạch (tứ chứng Fallot). Tắc nghẽn càng nặng thì luồng máu thông từ phải sang trái càng lớn và tím càng rõ. Các cơ chế của tăng sức cản tuần hoàn phổi gây ra tím trong bệnh có thông luồng máu ở ngoài hoặc trong tim mà không có hẹp động mạch phổi sẽ được nói tới (chương 185). Ở bệnh nhân còn ống động mạch; tăng áp lực động mạch phổi, và thông luồng máu phải sang trái, có thể gây ra kiểu tím đặc biệt, tím ở chi dưới, không tím ở chi trên.

Bảng 27-1. Các nguyên nhân xanh tím

I- Tím trung ương

A- Giảm độ bão hòa oxy động mạch

1. Giảm áp lực khí quyển - Độ cao lớn.
2- Rối loạn chức năng phổi.
   a- Giảm thông khí phế nang.
   b- Không cân bằng giữa thông khí và tưới máu ở phổi.
   c- Khuếch tán oxy bị rối loạn.
3- Thông luồng máu nguyên nhân giải phẫu
   a- Một số bệnh tim bẩm sinh
   b- Dò động-tĩnh mạch phổi
   c- Nhiều dò nhỏ trong tuần hoàn phổi.
4- Hemoglobin ít ái tính với oxy.

B- Dị thường của hemoglobin

1. Methemoglobin máu di truyền mắc phải.
2. Sulfhemoglobin máu mắc phải
3. Carboxyhemoglobin máu (không tím thực sự).

II. Tím ngoại biên

A- Giảm cung lượng tim

B- Tiếp xúc lạnh.

C- Tái phân khối lượng máu tại các chi.

D- Tắc động mạch.

E- Tắc tĩnh mạch.

Dò động tĩnh mạch phổi có thể là bẩm sinh hoặc mắc phải, đơn độc hoặc nhiều chỗ, nhỏ hoặc rất lớn. Mức độ tím do tổn thương đó gây nên tùy thuộc kích thước và số lượng của tổn thương. Loại tổn thương này gặp trong bệnh giãn mạch chảy máu di truyền (chương 280). Tình trạng không bão hòa oxy động mạch còn gặp ở một số bệnh nhân xơ gan, có thể là do dò động-tĩnh mạch phổi hoặc nối giữa tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch phổi.

Ở bệnh nhân có thông luồng máu phải trái ở tim hoặc phổi thì sự hiện diện và mức độ nặng của xanh tím tùy thuộc kích thước của luồng thông so với lưu lượng đại tuần hoàn, cũng như phụ thuộc mức độ bão hòa oxyhemoglobin của máu tĩnh mạch. Ở bệnh nhân có tím trung ương do không bão hòa oxy động mạch; tím tăng lên khi gắng sức. Do hoạt động của cơ oxy được lấy đi nhiều hơn trong máu, và máu tĩnh mạch trở về tim phải lúc nghỉ lại càng ít oxy hơn, và nếu máu đó thông luồng hoặc đi qua phổi đã không có khả năng hấp thu oxy bình thường nữa, thì tím lại càng nặng hơn. Tương tự, do sức cản của đại tuần hoàn bình thường giảm xuống khi cơ thể hoạt động, luồng máu thông phải sang trái sẽ tăng lên khi bệnh nhân mắc tim bẩm sinh có thông vách tim. Da hồng cầu thứ phát hay xảy ra ở bệnh nhân có máu không bão hòa oxy và khiến xanh tím càng nặng hơn.

Xanh tím có thể do những khối lượng nhỏ methemoglobin di chuyển trong tuần hoàn và ngay cả do nhiễm lượng nhỏ hơn nữa sulfhemoglobin (chương 288). Tuy đó là những nguyên nhân ít gặp của xanh tím, song các sắc tố không bình thường của hemoglobin này được phát hiện với phương pháp soi quang phổ khi không giải thích được tím là do rối loạn hoạt động của hệ tuần hoàn hay hô hấp. Nói chung, trong các trường hợp này không có ngón tay dùi trống. Có thể nghĩ tới bệnh methemoglobin

máu nếu máu người bệnh trong ống nghiệm đưa ra không khí vẫn còn màu nâu.

Tím ngoại biên Có lẽ nguyên nhân hay gặp nhất gây tím ngoại biên là co mạch toàn thể do tiếp xúc với không khí và nước lạnh. Đó là phản ứng bình thường. Khi cung lượng tim thấp như trong suy tim nặng hoặc sốc, co mạch dưới da xuất hiện như một cơ chế bù trừ, nên máu được đưa tới những vùng quan trọng hơn đối với chức năng sống [(thần kinh trung ương, tim) (chương 182)], và có thể xuất hiện tím nặng đồng thời lạnh đầu chi. Ngay cả khi máu động mạch bão hòa bình thường, nếu dòng máu qua da bị giảm, và áp lực riêng phần của oxy bị giảm tại phía tĩnh mạch của mao quản cũng sẽ gây ra tím.

Tắc động mạch chi, như trong tắc nghẽn, hoặc co thắt tiểu động mạch gặp trong co thắt mạch do lạnh (hiện tượng Raynaud - chương 198) thường gây ra tái và lạnh chi, nhưng cũng có thể tím nhẹ. Nếu có tắc tĩnh mạch thì thường chỉ bị xung huyết và cũng bị tím, và thực sự có ứ trệ dòng máu. Tăng áp lực tĩnh mạch; có thể là cục bộ (như trong viêm tắc tĩnh mạch) hoặc toàn thể (như trong bệnh van ba lá hoặc trong viêm co thắt màng ngoài tim), làm giãn đám rối tĩnh mạch dưới nhú và khiến tím nặng thêm.

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN CÓ XANH TÍM Một số điểm cần biết để tìm nguyên nhân xanh tím:

1. Bệnh sử, đặc biệt là thời gian tím (tím từ khi mới đẻ thường do tim bẩm sinh); khả năng tiếp xúc với thuốc hoặc hóa chất có thể gây ra hemoglobin bất thường.
2. Chẩn đoán phân biệt lâm sàng tím trung ương với tím ngoại biên. Bằng chứng khách quan do khám thực thể hoặc X quang về các rối loạn hô hấp và tuần hoàn. Xoa bóp hoặc làm ấm dần một chi tím sẽ làm tăng lưu lượng máu ngoại biên và làm mất tím ngoại vi, nhưng không ảnh hưởng tới tím trung ương.
3. Khum móng có hay không. Khum móng không có tím hay gặp ở bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, và ở bệnh nhân viêm loét đại tràng, khum móng còn có thể thấy ở người khỏe, đôi khi do nghề nghiệp, ví dụ ở người dùng búa. Tím nhẹ ở môi và má, không kèm khum móng, hay gặp ở bệnh nhân hẹp van hai lá còn bù trừ và có thể do thiếu oxy nhẹ ở động mạch hậu qủa của xơ phổi vì ứ huyết kéo dài đồng thời giảm cung lượng tim (chương 187). Tím kèm khum móng hay gặp ở một số bệnh tim bẩm sinh, và đôi khi ở bệnh phổi như áp xe phổi hoặc thông luồng máu động-tĩnh mạch phổi. Mặt khác, tím ngoại biên hoặc tím trung ương phát triển nhanh không có kèm khum móng.
4. Xác định áp lực riêng phần của oxy động mạch hoặc độ bão hòa của oxy, xét nghiệm quang phổ và các loại xét nghiệm khác về máu để tìm các loại hemoglobin bất thường.

KHUM MÓNG

Khum móng là tình trạng to đặc biệt hình tròn đoạn xa của ngón tay do phát triển tổ chức mềm. Khum móng có thể di truyền hoặc vô căn, hoặc thứ phát, đi kèm các rối loạn khác, gồm bệnh tim có tím, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, và nhiều bệnh phổi (trong số đó có ung thư phổi tiên phát và di căn, giãn phế quản, áp xe phổi, và ung thư màng phổi), cũng như một số bệnh đường tiêu hóa (viêm ruột cục bộ, viêm đại tràng loét mạn tính, và xơ gan). Ung thư phổi tiên phát, ung thư màng phổi, u thần kinh vùng cơ hoành, và hiếm gặp là bệnh tim bẩm sinh gây tím lại phối hợp với bệnh xương khớp phì đại, tình trạng thành lập xương mới ở dưới ngoại cốt tại vùng thân xương phía xa của các chi. Tuy cơ chế của khum móng chưa rõ, song người ta thấy khum móng có thể xuất hiện do một chất (có thể là thể dịch) làm giãn các mạch máu của đầu ngón tay.

THIẾU OXY Mục đích cơ bản của hệ thống tim phổi là cung cấp oxy (và các cơ chất) tới các tế bào và lấy đi CO_2 (và các thành phần chuyển hóa khác). Sự duy trì đúng chức năng này phụ thuộc tính toàn vẹn của hệ tuần hoàn và hô hấp và cung cấp không khí hít vào có đủ oxy cần thiết. Những thay đổi áp lực riêng phần của oxy và CO_2 cũng như của nồng độ trong hồng cầu của một số *hợp chất phosphat hữu cơ,* đặc biệt là 2, 3 diphosphoglyceric acid (2, 3 - DPG) làm xê dịch đường cong phân ly oxy. Vấn đề này sẽ được nói kỹ trong chương 238 và được minh họa trong hình 238-4. Khi thiếu oxy do suy hô hấp, thường P_{CO_2} trong động mạch tăng (chương 208 và 216), và đường cong phân ly oxy có xu hướng lệch sang phải. Trong hoàn cảnh này độ bão hòa của hemoglobin trong động mạch tương ứng với một áp lực giảm sút của oxy trong phế nang. Như vậy,

tình trạng thiếu oxy trong động mạch và xanh tím có thể rõ hơn, tỷ lệ thuận với mức độ giảm sút áp lực riêng phần của oxy, khi sự giảm sút đó xảy ra do sụt áp lực riêng phần của oxy trong không khí hít vào, trong trường hợp này P_{CO_2} động mạch tụt và đường cong phân ly oxy lệch sang trái.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Thiếu máu oxy do thiếu máu Bất kỳ sự sút giảm nồng độ hemoglobin nào cũng đều kéo theo sút giảm tương ứng khả năng mang oxy - PO_2 trong máu động mạch vẫn bình thường, nhưng giá trị tuyệt đối của oxy được vận chuyển tính theo đơn vị thể tích máu thì giảm. Máu thiếu hồng cầu đi qua các mao quản trong khi lượng oxy trong máu lại bị lấy đi như bình thường nếu P_{O_2} trong tĩnh mạch giảm xuống tới mức thấp hơn bình thường.

Thiếu oxy trong tuần hoàn Cũng như thiếu oxy trong thiếu máu, P_{O_2} động mạch bình thường, nhưng P_{O_2} tĩnh mạch và các mô tế bào đều giảm do giảm tưới máu các mô trong khi các mô vẫn tiêu thụ oxy như bình thường. Chính vì lẽ đó, người ta còn dùng thuật ngữ *thiếu oxy ngưng trệ*. Thiếu oxy tuần hoàn toàn thân xảy ra trong suy tim (chương 182 và phần lớn các thể sốc (chương 29).

Thiếu oxy đặc hiệu ở nội tạng Tuần hoàn bị giảm sút ở một nội tạng gây ra thiếu oxy ngưng trệ cục bộ có thể do tắc nghẽn thực thể tại động mạch hay tĩnh mạch, hoặc do co thắt mạch. Co thắt mạch chỉ trên xảy ra trong hiện tượng Raynaud. Tuần hoàn giảm sút ở toàn bộ các chi trong suy tim hoặc sốc giảm thể tích, do có phản xạ dồn máu về cho các nội tạng cần thiết hơn cho sự sinh tồn. Khi bệnh tắc thương tổn động mạch xuất hiện, thì hậu qủa sẽ là thiếu oxy do giảm lưu lượng máu và xanh tái. Thiếu oxy cục bộ cũng có thể do tắc tĩnh mạch gây xung huyết. Phù làm tăng khoảng cách để oxy tới được tế bào cũng có thể gây thiếu oxy cục bộ.

Tăng nhu cầu oxy Ngay cả khi oxy khuếch tán trong máu tưới mạng lưới mao quản phổi không bị cản trở và hemoglobin bình thường về chất và lượng, P_{O_2} trong máu tĩnh mạch (nghĩa là P_{O_2} trong mao quản và mô) vẫn có thể bị giảm nếu sự tiêu thụ oxy ở các mô lại cao hơn bình thường trong khi không tăng tương ứng thể tích tuần hoàn tính theo đơn vị thời gian. Tình trạng này gặp trong sốt hoặc cường năng tuyến giáp ở người không có gia tăng bình thường cung lượng tim. Trong trường hợp này, tuần hoàn được coi là thiếu hụt so với nhu cầu chuyển hóa.

Bình thường ra, bệnh cảnh lâm sàng của người thiếu oxy do tăng chuyển hóa cơ bản hoàn toàn không giống các trường hợp thiếu oxy khác: Da nóng đỏ, do tăng lượng máu qua da, với tác dụng làm thoát nhiệt đã sản sinh qúa mức, và không có xanh tím.

Gắng sức là một ví dụ kinh điển của tăng nhu cầu oxy ở các mô. Sự gia tăng nhu cầu đó bình thường được đáp ứng nhờ các cơ chế sau đây: (1) Tăng cung lượng tim và thông khí, do đó tăng cung cấp cho các mô; (2) dồn máu ưu tiên cho các cơ hoạt động, kéo bớt máu khỏi các cơ nghỉ ngơi (qua cơ chế thay đổi trở kháng các mạch tại các vùng tuần hoàn, hoặc trực tiếp và/hoặc qua phản xạ); (3) Tăng cường kéo oxy ra từ máu tuần hoàn, làm tăng độ chênh oxy giữa động mạch và tĩnh mạch; (4) giảm pH các mô và máu mao quản, nhờ đó lấy được thêm oxy nữa từ hemoglobin. Nếu các cơ chế nói trên không đảm đương nổi thì sẽ có tình trạng thiếu oxy, đặc biệt ở các cơ hoạt động.

Nhiễm độc CO (Chương 171) Tình trạng này tương tự thiếu oxy do thiếu máu ở chỗ hemoglobin gắn với CO (carboxyhemoglobin) không còn khả năng vận chuyển oxy nữa. Hơn nữa, carboxyhemoglobin làm chuyển dịch đường cong phân ly hemoglobin sang trái, nên oxy chỉ có thể kéo ra được ở áp lực thấp mà thôi. Do có carboxyhemoglobin nên tương ứng với một mức độ làm giảm khả năng vận chuyển oxy cũng như vậy do thiếu máu đơn thuần làm giảm hemoglobin, nhiễm độc CO gây ra thiếu oxy ở các mô trầm trọng hơn rất nhiều.

Sử dụng oxy không đúng. Cyanid (chương 171) và nhiều độc chất tương tự, gây ra một tình trạng nghịch thường là các mô không còn khả năng sử dụng oxy, do đó oxy trong tĩnh mạch có xu hướng cao. Tình trạng này được gọi là thiếu oxy do nhiễm độc các mô. Cyanid gây ra thiếu oxy các mô do làm tê liệt chức năng chuyển điện tử của men cytochrome oxidaza, nên men này không chuyển được các điện tử cho oxy nữa. Còn độc tố bạch hầu được coi là ức chế tổng hợp một loại cytochrom nên gây cản trở tiêu thụ oxy và sản sinh năng lượng ở các tế bào bị tổn thương.

Tác dụng của thiếu oxy Những thay đổi ở hệ thần kinh, nhất là các trung khu cao cấp là đặc biệt quan trọng. Thiếu oxy cấp gây ra rối loạn khả năng

suy xét, mất phối hợp vận động, và bệnh cảnh rất gần với của nhiễm độc rượu cấp. Nếu thiếu oxy kéo dài, các triệu chứng bao gồm mỏi mệt, ngủ gà, không tiếp xúc, không chú ý, phản ứng chậm, và giảm khả năng lao động. Khi thiếu oxy nặng hơn nữa, các trung khu của thân não đều bị ảnh hưởng, và tử vong thường do suy hô hấp. Khi áp lực riêng phần của oxy bị giảm, sức cản của tuần hoàn não giảm và lưu lượng tuần hoàn não tăng, tình trạng thiếu oxy được giảm đi. Mặt khác khi P_{O_2} động mạch giảm và có tăng không khí ở phổi,giảmP_{CO_2} thì sức cản của tuần hoàn não tăng, lưu lượng máu giảm và tình trạng thiếu oxy lại nặng thêm. So sánh với não, tủy sống về mặt phát sinh chủng loại già hơn, và thần kinh ngoại biên lại tương đối ít nhậy cảm với thiếu oxy. Thiếu oxy cũng gây ra co thắt động mạch phổi, làm lợi cho việc đưa máu ra khỏi vùng kém thông khí để tới vùng thông khí tốt hơn. Tuy nhiên, co thắt động mạch phổi có điều bất lợi là làm tăng sức cản tuần hoàn phổi, làm tăng gánh thất phải.

Các chức năng tế bào bị rối loạn một cách phức tạp do ảnh hưởng chuyển hóa của thiếu oxy cấp nặng. Ở gan và các cơ, sự hóa giáng các chất dinh dưỡng chính như cacbonhydrat, bình thường ra theo đường yếm khí (nghĩa là không có oxy hóa) để sản xuất ra acid pyruvic. Vậy mà sự hóa giáng các pyruvat lại cần oxy, nên khi thiếu oxy, sẽ càng có nhiều pyruvat chuyển thành acid lactic, một chất không hóa giáng được nữa (chương 328). Do đó, lactat tăng trong máu, bicabornat giảm và có toan máu. Như vậy, toàn bộ năng lượng có do hóa giáng các chất dinh dưỡng sẽ bị giảm sút đáng kể, và năng lượng cần cho tái tổng hợp các hợp chất phosphat giàu năng lượng sẽ không đủ, từ đó có sự rối loạn phức tạp của chức năng tế bào.

Phần lớn các đáp ứng có ích của hô hấp với thiếu oxy là từ các tế bào nhậy cảm hóa học ở các tiểu thể động mạch cảnh và động mạch chủ, tuy bản thân khu hô hấp cũng có thể bị tình trạng thiếu oxy kích thích. Kết qủa của phản ứng là tăng không khí, mất CO_2, và kiềm hóa hô hấp. Mặt khác, do có nhiều acid lactic khuếch tán từ các mô vào máu, nên lại có xu hướng toan máu chuyển hóa. Trong cả hai trường hợp kể trên, tổng lượng bicarbonat, nghĩa là khả năng kết hợp CO_2, có xu hướng hạ thấp. Oxy giảm trong mô sẽ gây giãn mạch cục bộ và trong thiếu oxy toàn thể sẽ có giãn mạch toàn thân, làm tăng cung lượng tim (hình 282-5). Ở những người đã có bệnh tim từ trước, đặc biệt là bệnh động mạch vành, sự phối hợp giữa thiếu oxy và tăng nhu cầu của các mô ngoại biên đối với cung lượng tim, có thể làm suy tim nhanh. Thiếu oxy kéo dài hoặc trầm trọng cũng có thể gây rối loạn chức năng gan và thận.

Một trong những cơ chế quan trọng để bù trừ tình trạng thiếu oxy kéo dài là tăng lượng hemoglobin máu (hình 283-5). Đó không phải là do tủy xương được kích thích trực tiếp, mà là do tác dụng của erythroprotein, một chất có nguyên ủy ở thận. Nồng độ erythroprotein tăng lên do thiếu oxy, và người ta thấy chất này được điều chỉnh bởi thế cân bằng giữa cung cấp oxy và nhu cầu của các mô.

ĐA HỒNG CẦU (Xem thêm chương 336)

Thuật ngữ *đa hồng cầu* có nghĩa là tình trạng tăng trên mức bình thường số lượng hồng cầu trong máu tuần hoàn, việc tăng này thường không phải bao giờ cũng được coi là kết hợp với tăng phối hợp về số lượnghemoglobinvà về khối lượng của nó trong các hồng cầu, tăng hồng cầu có thể hoặc không phối hợp với tăng về tổng số hồng cầu trong máu. Điều quan trọng là cần phân biệt giữa đa hồng cầu *tuyệt đối* (tăng tổng số hồng cầu) với đa hồng cầu *tương đối* loại này xảy ra khi mất huyết tương, nồng độ hồng cầu trở nên cao hơn bình thường trong máu tuần hoàn. Điều này có thể là hậu quả của việc thu lượng dịch vào cơ thể giảm bất thường, do cơ thể bị mất nhiều dịch như gặp khi nôn kéo dài, tiêu chảy nặng, tháo mồ hôi hoặc nhiễm toan (chương 44).

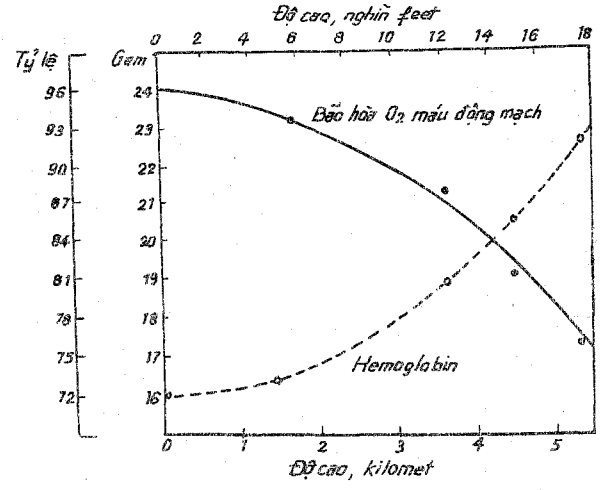
Vì thuật ngữ đa hồng cầu được dùng rộng rãi để hiểu mọi loại tăng về số lượng hồng cầu nên các thuật ngữ *tăng hồng cầu thứ phát (Erythrocytosis)* và *tăng hồng cầu vô căn (Erythremia)* được coi là hai thể của đa hồng cầu tuyệt đối. Tăng hồng cầu thứ phát chỉ đa hồng cầu tuyệt đối xảy ra để đáp ứng lại một số kích thích nhất định đã biết. Tăng hồng cầu vô căn có nghĩa là một bệnh không rõ căn nguyên (chương 336). Một cách chẩn đoán phân biệt tăng hồng cầu thứ phát cần bắt đầu bằng xem xét các cơ thể của nó (bảng 27-2). Tăng hồng cầu thứ phát phát sinh như một biến chứng của nhiều yếu tố và là một đáp ứng sinh lý đối với các tình trạng cố giảm oxy mô, đi lên độ cao lớn hơn dẫn đến sự bão hòa không đủ oxy của máu động mạch và kích thích tạo ra nhiều hồng cầu hơn, sự bão hòa

oxy chứ không phải áp lực oxy biểu hiện như một yếu tố quyết định quan trọng của đáp ứng tạo hồng cầu đối với giảm oxy mô mạn tính (hình 27-1). Bệnh lý có thể bắt đầu không đột ngột sau vài năm sống ở độ cao lớn, dẫn đến phát sinh một tình trạng gọi là *bệnh núi cao mạn tính* hay *bệnh Monge*. Các biểu hiện nổi bật là máu đỏ ửng rồi chuyển thành xanh tím khi gắng sức nhẹ, uể oải tinh thần, mệt mỏi và đau đầu. Thường bị các biểu hiện này vào khoảng bốn năm chục ngày sau. Khi trở về độ cao ngang mức nước biển, các triệu chứng hết ngay. Việc rời núi cao cũng gây một số phản ứng bù trừ để làm tăng việc tách oxy từ mô. Điều này gồm tăng thông khí, nó làm giảm hằng định oxy giữa môi trường và không khí trong phế quản phổi, giảm khả năng lan tỏa và tăng cung lượng tim.

Bất cứ bệnh phổi mạn tính nào gây giảm oxy mô đều có thể dẫn đến tăng hồng cầu thứ phát. Độ nhớt tăng thứ phát của máu trong đa hồng cầu làm tăng áp lực động mạch phổi và kết hợp với tăng trở kháng mạch máu phổi do giảm oxy mô gây nên, lại càng làm tăng áp lực thất phải dẫn đến phát sinh hay làm nặng thêm tấm phế (chương 262).

Các tình trạng hô hấp bất thường có ở những người béo phì có thể gây giảm thông khí phế nang và hậu quả là không bão hòa máu động mạch, gây tăng hồng cầu thứ phát, tăng cacbonic và tình trạng buồn ngủ (hội chứng Pickwickan) (chương 286). Hội chứng này ít gặp hơn ở người không béo phì (hội chứng ngừng thở khi ngủ), ở họ giảm độ nhậy cảm của trung tâm hô hấp với CO2 có thể đóng một vai trò nhất định (chương 286).

Sự nối thông máu một phần từ vòng tuần hoàn nhỏ như trong *bệnh tim bẩm sinh* là những nguyên nhân chủ yếu gây tăng hồng cầu thứ phát do bất thường ở tim hay phổi. Hồng cầu cao tới 13 triệu trên một milimet khối, khi đó hồng cầu chỉ có thể nhỏ hơn bình thường, như thấy trong các trường hợp này thể tích của hồng cầu nguyên vẹn thậm chí cao tới 86ml/dl. Do phát sinh đa hồng cầu nên có nguy cơ tăng lên độ nhớt của máu, tăng cao nhất bắt đầu khi thể tích hồng cầu nguyên vẹn đạt tới 65 đến 70%. Khuyết tật thường gặp nhất gây đa hồng lẫn kiểu này là tứ chứng Fallot (tắc đường ra từ thất phải và khuyết tật vách liên thất). Các tình trạng khác gồm chuyển vị các động mạch lớn, tịt van ba lá và còn ống nối động mạch (chương 256). Đa hồng cầu trong bệnh tim bẩm sinh gây tím tái có thể dẫn đến huyết khối đột ngột ở bất cứ chỗ nào, kể cả hệ TKTƯ. Nó có thể kết hợp với nhiều khuyết tật về đông máu, bao gồm cả giảm fibrinogen và co rút prothrombin cũng như giảm tiểu cầu, việc làm bớt đi tình trạng giảm thể tích hồng cầu đôi khi làm cho những bệnh nhân có hematocrit cực cao (bằng cách bộc lộ tĩnh mạch và truyền lại huyết tương) nhưng phải chậm và rất thận trọng. Nhờ làm giảm bớt độ nhớt của máu mà cải thiện được dòng máu.



***Hình 27-1.** Mối liên hệ giữa độ bão hòa oxy máu động mạch (%) và hàm lượng hemoglobin (gam/decilit) ở nam giới khỏe mạnh ở các độ cao khác nhau.*

Bảng 27-2. Chẩn đoán phân biệt tăng hồng cầu thứ phát.

I. Tăng sinh hồng cầu tự phát (↓EP*): đa hồng cầu thứ phát.

II. Tăng sinh hồng cầu thứ phát.

A. Tăng EP tự phát hay không hợp lý

1. Tân sản
2. Tổn thương thận
3. Tăng hồng cầu gia đình (di truyền tự thân lặn)

B. Tăng EP thứ phát

1. Giảm oxy mô (↓PO_2 động mạch)
   a) Độ cao lớn
   b) Giảm thông khí phế nang
   c) Bệnh phổi
   d) Nối thông tim phải sang trái
2. Chức năng của hemoglobin không bình thường (PO_2 động mạch bình thường)
   a) Các dạng ái lực cao (di truyền tự thân trội)
   b) Methemoglobin- huyết bẩm sinh
   c) Carboxyhemoglobin (hít phải)

C. Kích thích nội tiết tạo hồng cầu

1. Hội chứng Cushing.

* *FP = Erythropoetin.*

Việc sử dụng quá mức các dẫn chất của nhựa than và các dạng ngộ độc khác tạo ra các sắc tố hemoglobin bất thường như *methemoglobin* và *sulfhemoglobin* (chương 330) cũng có thể gây tăng hồng cầu thứ phát, việc lưu hành một số hemoglobin bất thường cản trở phối hợp với oxy và cản trở sự bão hòa oxy mô sẽ kích thích sản xuất ra erythropoetin và tăng hồng cầu thứ phát mà khkông đi kèm với tăng bạch cầu hay tăng tiểu cầu (chương 330)

Tăng hồng cầu còn thấy trong *hội chứng Cushing* (chương 112) và có thể tạo ra do có một lượng lớn steroid vỏ thượng thận. Đặc biệt tinh vi là sự có mặt đa hồng cầu kết hợp với các loại *khối u* khác nhau; chủ yếu có hai loại là *dưới lều* và *thận*. Các khối u hố sau hộp sọ thường là khối u mạch máu (hemangioblastoma). Các khối u thượng thận gồm hypernephroma, adenoma và sarcoma.Các khối u khác kết hợp với đa hồng cầu gồm u cơ tử cung và carcinoma gan. Còn có báo cáo đa hồng cầu kết hợp với bệnh đa u nang của thận và thận ứ nước, tuy nhiên, chỉ một tỷ lệ nhỏ (0,3 đến 2,6%) các rối loạn bệnh lý khác nhau của thận đã nói ở trên là có liên quan với đa hồng cầu, mức erythropoetin trong huyết tương thấy cao hơn ở một số bệnh nhân này. Hoạt động kích thích tạo hồng cầu thấy có trong chiết xuất từ khối u và dịch từ u nang thận và đa hồng cầu mất đi sau khi cắt bỏ khối u liên quan.

Thuật ngữ tăng hồng cầu thứ phát do stress dùng đối với đa hồng cầu thỉnh thoảng thấy ở người lớn việc quá nặng nhọc với tình trạng lo lắng, họ có vẻ đỏ ửng nhưng không có các dấu hiệu đặc trưng của tăng hồng cầu vô căn - tức là không có lách to hoặc tăng bạch cầu với các tế bào non. Ở những người này tổng số hồng cầu bình thường còn lượng huyết tương thấp hơn bình thường.

Chẩn đoán phân biệt đa hồng cầu được bàn luận ở chương 336, tuy vậy cũng nên chỉ ra rằng đa hồng cầu thứ phát kèm giảm oxy mô, PO2 động mạch giảm. Mức erythropoetin tăng trong khi mức alkalin phosphat bạch cầu, vitamin B12 trong máu, tiểu cầu, tổng số bạch cầu và các số liệu khác đều bình thường còn gan và lách không to ra, ở tủy xương chỉ thấy tăng sản dạng hồng cầu.

Trong đa hồng cầu thứ phát, mức erythropoetin bình thường hoặc giảm còn alkalin phosphat bạch cầu và mức vitamin B12, số tiểu cầu và tổng số bạch cầu là bình thường, thường có to gan lách; ở tủy xương thấy tăng sản mọi yếu tố.

28. PHÙ NỀ

Phù được định nghĩa là tăng thành phần ngoại mạch (kẽ) của thể tích dịch ngoại mạch, có thể tăng nhiều lít trước khi được nhận biết. Do vậy, thường tăng trọng lượng nhiều kilogam trước khi xuất hiện phù,

và mất đi một trọng lượng tương đương bằng thuốc lợi tiểu ở một người bệnh phù nhẹ trước khi đạt được "trọng lượng khô". *Cổ trướng* (chương 39) và *tràn dịch màng phổi* là chỉ tình trạng tích quá nhiều dịch trong các khoang màng bụng và màng phổi, và được xem là các hình thái phù đặc biệt. *Phù toàn thân* là chỉ phù to, khắp cơ thể. Tùy thuộc căn nguyên và cơ chế của nó, phù có thể khu trú hoặc phân bố khắp người; có một hình thái phù mặt dễ nhận thấy nhất là vùng quanh hố mắt, và ấn để lại một vệt lõm trên da, hiện tượng này gọi là "lõm" phù. Trong hình thái kín đáo hơn, có thể phát hiện phù dựa vào sự thể là vành loa ống nghe để lại một vệt lõm trên da của lồng ngực có thể tồn tại tới vài phút. Một trong các triệu chứng sớm người bệnh có thể nhận thấy là chiếc nhẫn đeo ở ngón tay khít hơn trước đây, hoặc khó đi giày, nhất là buổi sáng.

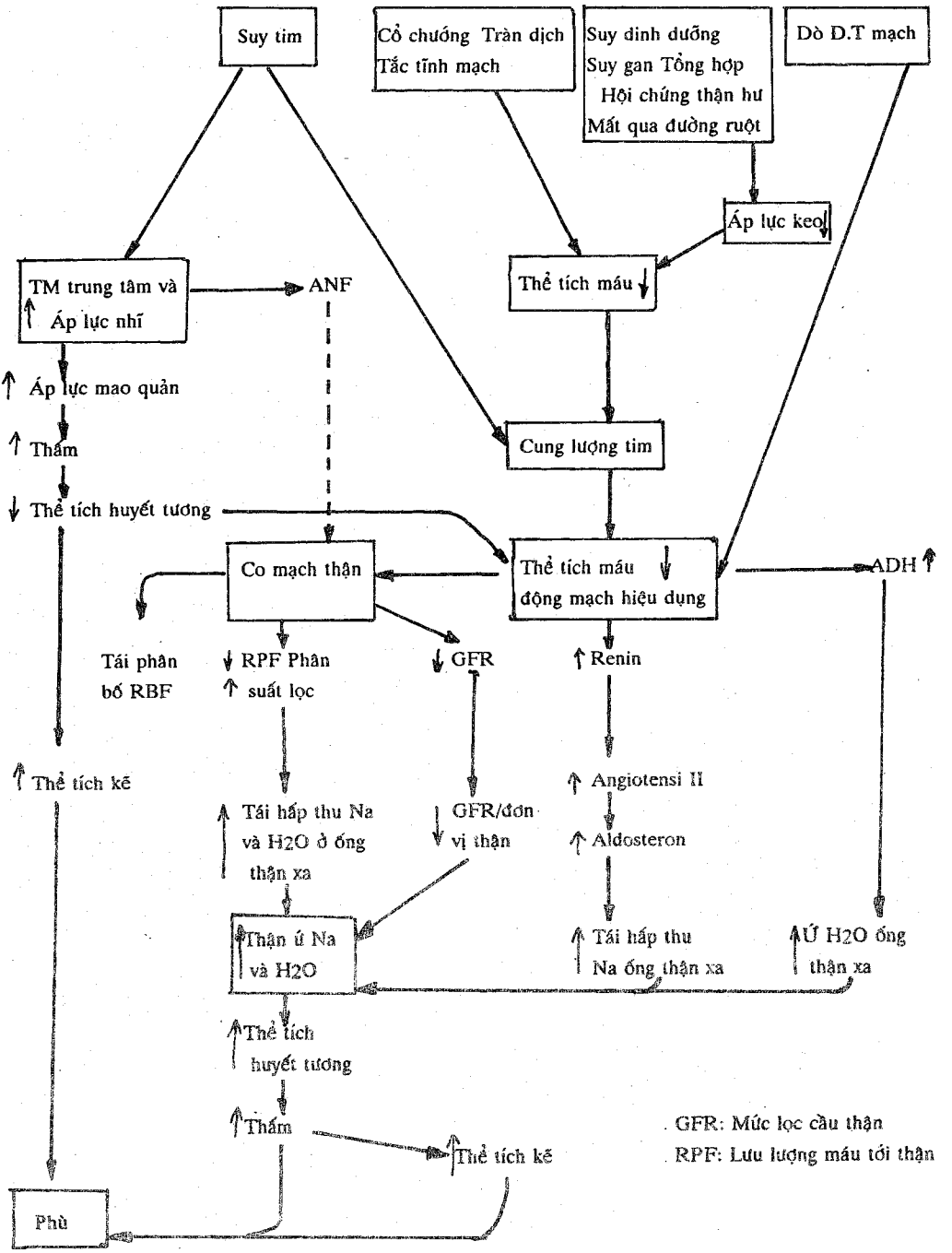
BỆNH SINH (Xem thêm chương 41) chừng một phần ba lượng nước toàn cơ thể được giữ lại trong khoang ngoại bào. Khoang này gồm có thể tích huyết tương và mô kẽ. Trong các điều kiện bình thường, thể tích huyết tương chiếm chừng 25 phần trăm khoang ngoại bào và phần còn lại là dịch kẽ. Các lực điều hòa sự phân bố dịch giữa hai bộ phận này của khoang ngoại bào thường được qui về các lực Starling (chương 26), trong các thuật ngữ tổng quát thì áp lực thủy tĩnh bên trong hệ huyết quản và áp lực thẩm thấu dạng keo có chiều hướng tạo ra sự chuyển vận từ huyết quản ra khoang ngoài huyết quản. Ngược lại, áp lực thẩm thấu dạng keo mà protein huyết tương có góp phần, và áp lực thủy tĩnh bên trong dịch kẽ, được gọi là *áp lực mô tế bào*, tạo ra sự chuyển vận của dịch vào trong khoang lòng mạch. Một hệ quả của các lực này là có một luồng chuyển vận nước và các chất hòa tan từ khoang lòng mạch tại điểm tận cùng tiểu động mạch của các vi quản. Dịch được trở lại từ khoang kẽ vào trong hệ lòng mạch bằng con đường các bạch mạch, và trừ phi các kênh này tắc nghẽn, còn thì lưu lượng bạch mạch có chiều hướng gia tăng nếu có sự chuyển vận dịch từ khoang lòng mạch sang mô kẽ. Các lực này thường cân bằng nhau thành thử tồn tại một trạng thái vững chắc về kích thước của các khoang lòng mạch và mô kẽ, và do vậy giữa hai khoang có sự trao đổi rộng rãi. Tuy vậy, nếu một trong các lực này bị suy biến đáng kể thì sẽ xuất hiện một sự chuyển vận dịch từ một bộ phận của khoang ngoại bào sang bộ phận kia.

Tăng áp lực mao quản có thể do tăng áp lực tĩnh mạch vì tắc cục bộ trên đường dẫn lưu tĩnh mạch, vì suy tim xung huyết, hoặc ít khi chỉ vì đơn thuần tăng thể tích lòng mạch do việc truyền dịch với thể tích lớn và với một tốc độ vượt quá năng lực bài xuất của thận. Áp lực thẩm thấu dạng keo của huyết tương có thể giảm do bất cứ yếu tố nào khả dĩ làm giảm albumin máu, như suy dinh dưỡng, bệnh gan, mất protein qua nước tiểu hoặc mất vào đường dạ dày - ruột hoặc một tình trạng dị hóa nghiêm trọng.

Phù cũng có thể do thương tổn nội mô mao quản, nó làm tăng tính thấm và để cho dịch chứa nhiều protein hơn bình thường di chuyển sang mô kẽ. Thương tổn thành mao quản có thể do các tác nhân hóa học, vi khuẩn, nhiệt hoặc cơ học, Tăng tính thấm vào mao quản cũng có thể là hậu quả của một phản ứng quá mẫn và mang tính đặc trưng là thương tổn miễn dịch. Người ta cho rằng thương tổn nội mô mao quản có trách nhiệm gây phù do viêm, là phù không để lại vết lõm, thường cục bộ, và có kèm các dấu hiệu viêm khác đỏ, nóng và đau.

Muốn đưa ra một giả thuyết về sinh lý bệnh học của một trạng thái phù, thì điều quan trọng là phải phân biệt được những sự kiện *tiên phát*, như tắc tĩnh mạch hoặc bạch mạch, giảm cung lượng tim, giảm albumin - máu, ứ dịch trong các khoang như khoang màng bụng chẳng hạn, hoặc tăng tính thấm mao quản với các hậu quả *thứ phát* có thể dự đoán được gồm ứ nước và muối của thận. Có những tình huống trong đó một thế cân bằng dương tính không bình thường của muối và nước thực ra có thể là rối loạn tiên phát. Trong các trường hợp này, phù có thể là một biểu hiện thứ phát của tăng toàn thân trong thể tích dịch ngoại bào. Những trường hợp đặc biệt này thường có liên quan đến các điều kiện mà điểm đặc trưng là giảm cấp diễn chức năng thận, chẳng hạn như hoại tử ống thận cấp hoặc viêm cầu thận cấp (hình 28-1).

Hình 28.1. Trình tự các sự kiện dẫn tới hình thành và ứ muối và nước xuất hiện phù ANF, yếu tố bài niệu natri nhĩ - - - - - - - ức chế co mạch thận



Dể riêng các trường hợp nói trên, có thể đề xuất một giả thuyết mặc dầu không đầy đủ, song vẫn làm tăng thêm hiểu biết các sự kiện, và tăng thêm nhận thức về sinh lý bệnh học. Tiên đề cơ bản là rối loạn tiên phát liên quan đến một hoặc nhiều suy biến trong các lực Starling thành thử có một sự chuyển vận thực sự dịch từ khoang lòng mạch vào mô kẽ hoặc vào "khoang thứ ba" hoặc từ khu vực động mạch của khoang lòng mạch vào các buồng tim hoặc vào chính tuần hoàn tĩnh mạch. *Thể tích máu động mạch hiệu dụng*, một thông số còn chưa được xác định rõ, về sức chứa đầy máu của bộ động mạch, bị giảm thiểu, và là một hậu quả của một loạt các đáp ứng sinh lý nhằm phục hồi lại mức bình thường, đã được huy động. Nhân tố chủ chốt của các đáp ứng này là ứ thêm một lượng muối, do đó ứ thêm nước, nên trong nhiều trường hợp, sự thể này sửa chữa được thiếu hụt thể tích máu động mạch hiệu dụng; hiện tượng này thường diễn ra mà không có biểu hiện phù. Tuy vậy, nếu ứ nước và muối không đủ hồi phục và duy trì thể tích máu động mạch hiệu dụng, thì kích thích không bị tiêu tan, muối và nước tiếp tục ứ lại và phù xuất hiện. Trình tự các sự kiện này diễn ra trong trường hợp mất nước và xuất huyết. Mặc dầu trong các trường hợp này có sự giảm thiểu thể tích máu động mạch hữu hiệu và sự hoạt hóa toàn bộ trình tự các sự kiện được trình bày bên phải hình 28.1, gồm giảm bài suất muối và nước, song phù vẫn không xuất hiện vì cân bằng thực sự muối và nước là âm tính. Trong phần lớn các điều kiện dẫn tới phù, các cơ chế có trách nhiệm duy trì một độ thẩm thấu hữu hiệu bình thường trong các dịch có thể tác động có hiệu quả thành thử trình trạng ứ muối gây ra cảm giác khát và làm chế tiết hormon chống bài niệu, mà hormon này, đến lượt nó, khiến người bệnh cần ăn vào và giữ lại chừng 1 lít nước cho mỗi 140 mmol Natri được giữ lại; tương tự, các biện pháp khả dĩ làm mất đi natri vào nước tiểu như dùng các thuốc lợi tiểu chẳng hạn, thường kéo theo mất một thể tích tương đương khỏi cơ thể.

Giảm cung lượng tim, bất luận lý do gì, đều có kèm giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu cũng như giảm lưu lượng máu ở thận và tăng phân suất lọc, ví dụ tỉ số mức lọc cầu thận và lưu lượng huyết tương thận - Trong suy tim nặng, lưu lượng máu tới vỏ ngoài của thận đặc biệt giảm nhưng giảm ít hơn tại các vùng gần trung tâm của thận và có tình trạng giảm mức lọc cầu thận. Hiện tượng co các mạch này của vỏ thận đóng một vai trò quan trọng trong ứ muối và nước và trong sự hình thành phù ở suy tim. Ở các giai đoạn khác nhau của suy tim, sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm hoặc của hệ renin-angiotensin có trách nhiệm làm co mạch thận. Sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm có thể bị đối kháng lại nếu dùng các thuốc phong bế các thụ thể tiết adrenalin - anpha, một phát hiện chỉ ra rằng sức cản mạch thận tăng lên trong suy tim thông qua vai trò trung gian, ít ra là một phần, của kích thích giao cảm. Lưu lượng máu tăng lên ở thận và gây bài niệu mạnh bằng các thuốc ức chế enzyin chuyển đổi angiotensin chỉ ra sự dính líu của hệ renin-angiotensin vào cơ chế ứ muối và nước trong suy tim.

Tăng tái hấp thu dịch lọc cầu thận tại ống thận đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế ứ muối và nước trong suy tim. Tuy vậy, vị trí đích thực có dính líu tại ống thận, quai Henlé, và các ống góp thì chưa rõ, kể cả cơ chế có trách nhiệm cũng chưa được xác định. Các suy biến huyết động bên trong thận tỏ ra có một vai trò có ý nghĩa. Suy tim, bằng cách làm tăng co thắt tiểu động mạch thận, sẽ làm giảm áp lực thủy tĩnh và làm tăng áp lực thẩm thấu dạng keo trong các mao quản quanh ống thận, do vậy làm tăng tái hấp thu muối và nước trong ống thận gần. Sự phân bố lưu lượng máu trong thận nói trên đặc trưng của suy tim có trách nhiệm làm tăng tái hấp thu natri tại phần lên của quai Henlé.

Ngoài ra, lưu lượng máu tới thận giảm, đặc trưng của các trạng thái có giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu, được các tế bào gần cầu thận chuyển thành một tín hiệu làm tăng giải phóng renin (chương 325). Bản chất đặc hiệu của tín hiệu là phức tạp. Một yếu tố lôi kéo cơ chế thụ thể áp suất, trong đó mực tưới máu thận giảm khiến các tiểu động mạch thận nhận máu không đầy đủ và các tế bào gần cầu thận đỗ căng ra, một tín hiệu tạo ra hoặc giải phóng renin, hoặc cả hai. Một cơ chế thứ hai lôi kéomacula densa(*); do một hậu quả giảm lọc cầu thận nên lượng natri tới được ống thận xa thấy giảm đi. Sự thể này được macula densa cảm nhận, theo một cách nào đó không rõ sẽ báo hiệu các tế bào gần

(*) Một vùng đặc chứa nhiều tế bào có nhân nằm trong ống thận xa của quản cầu và kết hợp chặt chẽ về mặt giải phẫu với các tế bào gần ống thận của tiểu động mạch tới (theo Dorland - ND).

cầu thận liền đó tiết ra renin. Một cơ chế thứ ba liên quan đến hệ thần kinh giao cảm và các catecholamin lưu hành. Hoạt hóa các thụ thể tiết adrealin bêta trong các tế bào gần cầu thận sẽ kích thích giải phóng renin. Cả ba cơ chế này thường tác động nhịp nhàng với nhau.

Renin, một enzyin có một trọng lượng phân tử chừng 40.000, tác động trên cơ chất của nó, angiotensinogen, một alpha 2 globulin được gan tổng hợp để giải phóng angiotensin I, một decapeptit được hóa giáng thành angiotensin II, một octapeptit có các thuộc tính gây co mạch. Sự sản xuất angiotensin II bên trong thận có thể góp phần vào co mạch thận và vào việc giữ muối và nước trong suy tim. Angiotensin II còn đi vào tuần hoàn và kích thích việc sản xuất ra aldosteron bởi vùng quản cầu của vỏ thượng thận. Ở người bệnh suy tim, không những tăng tiết aldosteron mà thời gian bán hủy sinh học của aldosteron còn kéo dài nữa, và làm tăng nồng độ hormon này trong huyết tương. Nếu giảm lưu lượng máu tới gan, nhất là trong tập luyện, do giảm cung lượng tim, có trách nhiệm làm giảm dị hóa aldosteron trong gan.

Mặc dầu lượng aldosteron được chế tiết gia tăng trong suy tim và trong các tình trạng phù khác, và mặc dầu việc spironolacton ức chế tác dụng của aldosteron khiến tăng bài niệu vừa phải trong các trạng thái phù, song nồng độ aldosteron gia tăng (hoặc các corticoid khoáng khác) không phải bao giờ cũng khiến phù tăng lên như bằng chứng là thiếu giữ nước đáng kể trong phần lớn các trường hợp ưu năng aldosteron tiên phát (chương 325). Hơn nữa mặc dầu các đối tượng bình thường có giữ phần nào muối và nước dưới ảnh hưởng tác dụng của corticoid khoáng như deoxycocticosteron acetat hoặc fludrocortison chẳng hạn, song sự tích tụ đó là tự giới hạn mặc dù vẫn tiếp tục dùng steroid và tiếp tục đưa muối và nước vào. Sở dĩ người bình thường không tích lũy nhiều dịch có lẽ là vì có gia tăng mức lọc của cầu thận, vì các ảnh hưởng huyết động khác và quan trọng nhất là tăng thể tích làm gia tăng bài tiết muối, sự gia tăng này không tùy thuộc lượng natri đã được lọc, ví dụ thông qua tác dụng của các chất bài niệu natri. Vai trò aldosteron trong sự tích lũy dịch ở người phù có thể là quan trọng hơn vì những người bệnh này không có năng lực sửa chữa thiếu hụt trong thể tích máu động mạch hữu hiệu.

Căng nhĩ và / hoặc một lượng natri làm phóng thích vào tuần hoàn yếu tố bài niệu natri của nhĩ (ANF: atrial, natriuretic factor), một đa peptid có phân suất hoạt tính chứa 21 đến 23 acid amin; một tiền thân của ANF có trọng lượng phân tử cao được chứa trong các hạt chế tiết bên trong các tế bào cơ của nhĩ. Sự phóng thích ANF gây ra (1) bài xuất natri và nước bằng cách tăng mức lọc cầu thận và ức chế giải phóng renin và aldosteron; và (2) giãn tiểu động mạch và tĩnh mạch. Do vậy, ANF có năng lực chống lại ứ muối và tăng áp suất động mạch mà nét đặc trưng là tăng thể tích máu. Cũng có bằng chứng nào đấy về sự tồn tại một yếu tố bài niệu natri khác hẳn, một chất có trọng lượng phân tử thấp được hoạt hóa hoặc giải phóng như là hậu quả của bành trướng dịch ngoài tế bào và gây bài niệu natri bằng cách ức chế tái hấp thu natri ở ống thận thông qua men Na^+, K^+ - ATPaza ức chế nhạy cảm ouabain. Vai trò yếu tố này và ANF trong điều kiện bình thường và sinh lý bệnh cần được làm sáng tỏ.

Tắc tĩnh mạch và dẫn lưu bạch mạch của một chi Trong điều kiện này, áp lực thủy tĩnh trong giường mao quản phía trên nơi tắc tăng lên thành thử có nhiều dịch hơn bình thường được chuyển từ lòng mạch sang khoang kẽ; là vì con đường thay thế (ví dụ các kệnh bạch mạch) cũng bị tắc, biến cố này làm tăng thể tích mô kẽ của chi, ví dụ dịch ứ lại tại ngoại chi, ảnh hưởng đến thể tích máu của phần còn lại trong cơ thể, do vậy làm giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu và dẫn tới các hậu quả như được trình bày trên hình 28.1.

Là vì dịch tích lại trong mô kẽ của chi trong đó sự dẫn lưu tĩnh mạch và bạch mạch bị tắc nghẽn, nên áp lực của các mô tế bào tăng lên cho đến khi nó cân bằng lại những suy biến tiên phát trong các lực Starling, tới chừng dịch không còn tích lại tại chi này nữa. Tại điểm này, sự tích dịch bổ sung sửa chữa thiếu hụt trong thể tích huyết tương, và yếu tố kích thích giữ thêm muối và nước biến mất... Hiệu quả thực sự là một gia tăng thể tích mô kẽ, tại một khu vực và các đáp ứng thứ phát sửa chữa thiếu hụt thể tích huyết tương mà biến cố tiên phát không thể sửa được. Cũng một trình tự như vậy diễn ra trong cổ chướng và tràn dịch màng phổi, trong đó dịch bị giữ lại hoặc tích lại trong khoang kẽ, làm tiêu kiệt thể tích nội mạch và đưa tới ứ muối và nước thứ phát như đã được mô tả.

Suy tim xung huyết (xem thêm chương 182). Trong trường hợp này, việc đẩy máu khỏi các buồng

tim (tâm thu) bị giảm sút khiến máu ứ lại trong tim và tuần hoàn tĩnh mạch làm giảm bớt thể tích động mạch và cả một trình tự các biến cố mô tả ở trên sẽ diễn ra (hình 28.1). Trong nhiều trường hợp suy tim nhẹ một số gia nhỏ thể tích có thể sửa chữa thiếu hụt thể tích và thiết lập một trạng thái ổn định mới là vì, thông qua tác động của định luật Starling của tim, tới một điểm nào đó, nếu gia tăng thể tích máu trong các buồng tim sẽ khiến tim buộc phải co bóp mạnh hơn do vậy làm tăng cung lượng tim (hình 181-4). Song, nếu suy tim nặng hơn, dịch ứ lại không thể sửa chữa được thiếu hụt trong thể tích máu động mạch hữu hiệu. Số gia thể tích ứ lại trong tuần hoàn tĩnh mạch và sự gia tăng áp lực thủy tĩnh nơi đó khiến phù được hình thành. Phù ở phổi (chương 26) làm giảm sụt sự trao đổi khí và có thể gây ra thiếu oxy và làm cản trở hoạt động của tim sau đó.

Ngoài trình tự các diễn biến được trình bày bên tay phải hình 28.1, sức đẩy máu đi không đầy đủ của tâm thất dẫn tới hậu quả làm tăng áp lực tâm trương của thất. Nếu thất phải hoạt động kém thì sức đẩy máu tâm thất không đầy đủ sẽ làm tăng thể tích và áp lực tâm trương của thất phải; và một hậu quả là các áp lực trong hệ tĩnh mạch và mao mạch cũng gia tăng, do đó làm tăng dịch thấm vào mô kẽ và có thể đúng là khiến phù ngoại vi tăng lên. Áp lực tĩnh mạch toàn thân tăng được truyền tới ống ngực với hậu quả làm giảm dẫn lưu bạch mạch, sau đó phù tăng lên. Nếu thất trái hoạt động kém thì áp lực tĩnh mạch phổi và áp lực các mao mạch tăng trong một số trường hợp dẫn tới phù phổi (chương 26) là vì tăng áp lực động mạch phổi; diễn biến này, đến lượt nó làm cản trở sức đẩy máu đi của thất phải thì tâm thu khiến gia tăng áp lực tâm trương của thất phải và tăng áp lực tĩnh mạch trung tâm và tĩnh mạch toàn thân, và chắc đúng là làm tăng phù nề toàn thân.

Hội chứng thận hư và các trạng thái giảm albumin - huyết khác (Xem hình chương 223). Suy biến tiên phát trong trạng thái này là giảm áp lực thẩm thấu dạng keo do mất protein ào ạt qua nước tiểu. Sự thể này tạo ra một luồng dịch chảy vào mô kẽ, làm giảm thể tích máu, và phát khởi cả một loạt các diễn biến như đã mô tả ở trên. Cùng với tình trạng giảm albumin - huyết nghiêm trọng, muối và nước được giữ lại không thể được giữ lại bên trong khoang lòng mạch và do vậy kích thích giữ muối và nước không dịu bớt. Một trình tự các sự kiện tương tự diễn ra trong các điều kiện khác dẫn tới giảm albumin - huyết nghiêm trọng gồm các trạng thái thiếu hụt dinh dưỡng nặng, bệnh ruột non làm mất protein, giảm albumin - huyết bẩm sinh và bệnh xơ gan mạn, nặng.

Xơ gan (Xem thêm các chương 39 và 249). Thể tích máu toàn phần trong bệnh xơ gan thường tăng nếu có kèm một hệ các nhánh tĩnh mạch gốc giãn ra và rất nhiều các lỗ rò nhỏ động - tĩnh mạch. Mức tưới máu hữu hiệu toàn thân, thể tích máu động mạch hữu hiệu, và thể tích máu bên trong lồng ngực thể hiện bị giảm sút, có thể là một hậu quả của sự thông máu qua các lỗ rò này, cũng như từ tăng áp lực tĩnh mạch cửa và tắc nghẽn đường dẫn lưu bạch mạch trong gan. Những suy biến này thường là biến chứng do giảm albumin huyết thanh làm giảm thể tích máu động mạch hữu hiệu, thậm chí về sau còn dẫn tới hoạt hóa hệ renin- angiotensin - aldosteron và các cơ chế giữ muối và nước khác. Khởi đầu, lượng dịch thừa ở mô kẽ thường chỉ khu trú đằng sau hệ tĩnh mạch cửa xung huyết và các bạch mạch gan bị tắc nghẽn, nghĩa là trong khoang màng bụng. Ở giai đoạn sau của bệnh, nhất là khi có giảm albumin- huyết thì phù ngoại vi cũng có thể bộc lộ rõ.

Phù vô căn Hội chứng này, hầu như chỉ xuất hiện ở phụ nữ, thường có các trở ngại về nhân cách, được đặc trưng bởi những đợt phù mang tính chu kỳ, thường có kèm chướng bụng. Trọng lượng ban ngày thấy thay đổi khá rõ đến nỗi người bệnh có thể tăng thêm nhiều pound* sau khi đứng hàng giờ. Những thay đổi trọng lượng ban ngày đáng kể như vậy gợi ra một tình trạng gia tăng tính thấm mao mạch thể hiện giao động về mức độ và trầm trọng thêm khi trời nóng. Sự thể này xuất hiện nhiều nhất ở phụ nữ, rõ nhất trong thời kỳ trước hành kinh và có thể giảm đi nhờ dùng progesteron, gợi ra rằng rối loạn này có thể là một tác dụng của hormon lên tính thấm của các huyết quản khiến thể tích huyết tương mất đi vào khoang kẽ ở tư thế đứng, làm co thể tích huyết tương với hậu quả ứ nước và muối.

Việc điều trị phù vô căn mang tính chu kỳ bao gồm ăn nhạt, giáo dục việc nghỉ ngơi ở tư thế nằm nhiều giờ mỗi ngày, mang quần nịt trước khi dậy buổi sáng

(*) Pound: đơn vị trọng lượng Anh, tương đương chừng 450g.

và thử tìm hiểu bất cứ một vấn đề cảm xúc nào. Nếu người bệnh không đáp ứng với các biện pháp đơn giản thì nên cho dùng *captobril*, thuốc ức chế enzym chuyển đổi angiotensin, *progesteron*, *bromocriptin* - chất đối kháng thụ thể dopamin - và *dextroamphetamin*- một amin giống giao cảm. Các thuốc lợi tiểu lúc đầu dùng có lợi song có thể mất hiệu lực nếu cứ tiếp tục dùng; do vậy nên dè dặt, nếu không muốn nói là không nên dùng.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT Trên nguyên tắc, chẩn đoán phân biệt phù cục bộ với phù toàn thân. Đại đa số người bệnh phù toàn thân đáng kể không do viêm đều mắc bệnh nặng về tim, thận, gan hoặc suy dinh dưỡng. Do vậy, việc chẩn đoán phân biệt phù toàn thân phải nhằm loại trừ các bệnh nói trên.

Phù cục bộ Phù bắt nguồn từ viêm hay tăng tính mẫm cảm thường dễ nhận biết. Phù cục bộ do tắc tĩnh mạch hoặc bạch mạch có thể do viêm tắc tĩnh mạch, viêm bạch mạch mạn tính, cắt bỏ các hạch limphô cấp vùng, bệnh giun chỉ, v.v... Phù bạch mạch đặc biệt là rất dai dẳng, là vì hạn chế lưu thông bạch mạch làm tăng nồng độ protein trong dịch mô kẽ, một tình huống làm cản trở nghiêm trọng việc giải thoát dịch ứ đọng.

Phù trong suy tim Bằng chứng của bệnh tim, biểu hiện bằng tim to, nhịp ngựa phi đồng thời có triệu chứng suy tim như khó thở, ran ở đáy phổi, căng tĩnh mạch và gan to, thường là chỉ dẫn phải thăm khám lâm sàng để biết sinh bệnh học của phù do suy tim. Có thể tiến hành các thử nghiệm như chụp âm vang đồ tim và chụp động mạch có dùng chất phóng xạ để xác định chẩn đoán suy tim (xem thêm các chương 179 và 182).

Phù trong hội chứng thận hư. Dái ra protein ào ạt (> 3,5g/ngày), giảm nặng albumin - máu và trong một số trường hợp có cả tăng cholesterol - máu. Hội chứng này có thể xuất hiện trong tiến trình của đủ loại các bệnh thận, gồm viêm cầu thận, xơ cầu thận, đái tháo đường, và các phản ứng quá mẫn. Có thể hoặc không thể làm sáng tỏ một tiền sử bệnh thận trước đó (chương 223).

Phù trong viêm cầu thận cấp. Đặc trưng của phù xuất hiện trong các giai đoạn cấp diễn của viêm cầu thận là có kèm đái - máu, protein - niệu, và tăng huyết áp. Mặc dầu có một số bằng chứng hậu thuẫn cho quan điểm cho rằng ứ dịch là do tăng tính thấm mao mạch, song trong phần lớn các trường hợp, phù trong bệnh này là vì ứ nguyên phát muối và nước do thận vì lý do thiểu năng thận. Trường hợp này khác suy tim ở chỗ nét đặc trưng của nó là cung lượng tim tăng hoặc bình thường, thời gian tuần hoàn bình thường hoặc giảm, hematocrit giảm và sự khác biệt về nồng độ oxy trong máu tĩnh mạch có pha trộn máu động mạch ở mức bình thường. Người bệnh thường có biểu hiện ứ huyết ở phổi trên hình ảnh chụp rơnghen lồng ngực trước khi gan to có ý nghĩa và không có khó thở nằm (xem thêm chương 223)

Phù trong xơ gan Cổ trướng và bằng chứng của bệnh gan (các kênh tĩnh mạch bàng hệ vàng da và u mạch hình mạng nhện) là những nét đặc trưng của phù do nguồn gốc gan. Cổ trướng thường điều trị không có hiệu quả là vì dịch tích tụ lại là hậu quả của một tổ hợp tắc nghẽn lưu thông bạch mạch gan, tăng áp lực tĩnh mạch cửa với giảm albumin - máu. Phù còn có thể xuất hiện tại các bộ phận khác ở những bệnh nhân này vì giảm albumin - máu. Hơn nữa, lượng dịch cổ trướng đáng kể có thể làm tăng áp lực trong khoang bụng gây cản trở tuần hoàn tĩnh mạch từ các chi dưới, do vậy nó có chiều hướng gây phù tại các vùng này (xem thêm chương 249).

Phù nguồn gốc dinh dưỡng Một chế độ ăn không đầy đủ trong một thời gian dài có thể làm giảm albumin - máu và gây phù, phù càng nặng nếu là bệnh tim do thiếu vitamin B_1, trong trường hợp này có vô vàn dò động - tĩnh mạch ngoại vi khiến mức tưới máu toàn thân bị giảm thiểu và giảm cả thể tích máu động mạch hữu hiệu, do vậy làm tăng quá trình phù (chương 193). Phù thấy rõ hơn khi những người đói khổ được cung cấp một chế độ ăn đầy đủ. Bữa ăn đầy đủ có thể cần lượng muối nhiều hơn nên sau đó muối được giữ lại cùng với nước. Ngoài giảm albumin - máu, hạ kali - máu và thiếu hụt năng lượng có thể liên quan đến phù do nhịn đói.

Phù do các nguyên nhân khác Các nguyên nhân này gồm giảm năng tuyến giáp trong đó phù niêm, thể điển hình, có thể khu trú tại vùng quanh hố mắt và còn có thể đi kèm phì quanh hố mắt. Hội chứng ưu năng vỏ thượng thận ngoại sinh, có thai và dùng estrogen và các thuốc giãn mạch cũng có thể gây phù.

Phân bố Sự phân bố phù là một hướng dẫn quan trọng để tìm kiếm nguyên nhân. Do vậy, phù một chân hay phù một hoặc cả hai cánh tay thường do

tắc nghẽn tĩnh mạch và hoặc bạch mạch. Nét đặc biệt rõ tại các mô tế bào mềm ở mi mắt và mặt, và có chiều hướng rõ nhất vào buổi sáng vì người ta cho là do tư thế nằm ban đêm. Mặt khác, phù kèm suy tim có chiều hướng nặng tại cẳng chân và rõ vào buổi chiều, một đặc điểm cũng được xác định phần lớn do tư thế. Trong một số typ hiếm hơn của bệnh tim, chẳng hạn như hẹp van ba lá và viêm màng ngoài tim co thắt, trong trường hợp này có thể không có khó thở nằm và người bệnh thực sự thích tư thế nằm, yếu tố trọng lực có thể được cân bằng và người ta có thể quan sát thấy phù mặt. Những nguyên nhân hiếm gặp hơn gây phù mặt gồm bệnh giun xoắn, các phản ứng dị ứng và phù niêm. Phù một bên đôi khi do các thương tổn tại hệ thần kinh trung ương ảnh hưởng đến các sợi vận mạch một bên thân người; liệt cũng có thể gây cản trở dẫn lưu tĩnh mạch và bạch mạch bên tổn thương.

Các yếu tố chẩn đoán bổ sung Màu sắc, độ dày và tính nhạy cảm của da đều có ý nghĩa, Tăng cảm đau cục bộ và tăng nhiệt độ gợi ra phản ứng viêm. Xanh tím cục bộ có thể có nghĩa là tắc tĩnh mạch. Ở những người có những đợt phù dai dẳng tái phát, phần da phía trên vùng có phù có thể dày lên, cứng và thường đỏ.

Do áp lực tĩnh mạch có một ý nghĩa quan trọng đánh giá tình trạng phù. Áp lực này tăng tại một bộ phận riêng biệt của cơ thể thường gợi ra sự hiện diện của suy tim xung huyết, mặc dầu nó cũng có thể xảy ra nếu tăng thể tích máu do thiểu năng thận cấp diễn. Thông thường, sự gia tăng có ý nghĩa áp lực tĩnh mạch có thể nhận biết được dựa vào mức độ mà các tĩnh mạch xẹp xuống; trong các trường hợp nghi ngờ và để ghi được chính xác người ta phải đo áp lực tĩnh mạch trung tâm. Ở người bệnh có tắc tĩnh mạch chủ trên, phù khu trú ở mặt, cổ và các chi trên, nơi mà áp lực tĩnh mạch tăng so với các chi dưới. Do áp lực tĩnh mạch ở chi trên cũng có lợi cho những bệnh nhân có phù ào ạt ở chi dưới và có cổ trướng; nó tăng lên khi phù tại một cơ sở của tim (ví dụ: viêm màng ngoài tim dính thất hoặc hẹp van ba lá) song lại bình thường nếu là do xơ gan.

Định lượng nồng độ protein huyết thanh, và đặc biệt albumin huyết thanh, sẽ nhận biết được những bệnh nhân mà phù, ít ra là một phần, là do giảm áp lực thẩm thấu keo dạng trong lòng mạch. Sự hiện diện của protein - niệu cũng cho những đầu mối hữu ích. Nước tiểu hoàn toàn không có protein là bằng chứng loại trừ bệnh thận như là một nguyên nhân gây phù. Protein - niệu nhẹ hoặc vừa là một qui luật đối với những người bệnh suy tim, còn protein - niệu ào ạt dai dẳng thì thường do hội chứng thận hư.

TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH CÓ PHÙ Một câu hỏi có ý nghĩa là phù cục bộ hay phù toàn thân. Nếu là cục bộ thì phải tập trung vào những hiện tượng khả dĩ. Trong trường hợp này, phù cục bộ có thể gồm tràn dịch màng phổi, cổ trướng hoặc cả hai mà không có suy tim hoặc giảm albumin - máu. Cả hai thương tổn tràn dịch này có thể là một hậu quả của tắc nghẽn cục bộ tĩnh mạch hay bạch mạch, được xem là một bệnh viêm hoặc ung thư.

Nếu là phù toàn thân, thì trước hết, phải xác định xem có giảm algumin - huyết đáng kể không, nghĩa là nồng độ albumin huyết thanh dưới 2,5 g/dl. Nếu có thì khai thác bệnh sử, thăm khám lâm sàng, phân tích nước tiểu và tiến hành các thử nghiệm khác sẽ giúp đánh giá vấn đề xơ gan, suy dinh dưỡng nặng, bệnh dạ dày - ruột làm mất protein, hoặc hội chứng thận hư như là một nguyên nhân. Nếu không thấy giảm albumin - máu, thì phải xác định xem có bằng chứng suy tim ứ máu tới mức nghiêm trọng khả dĩ gây phù toàn thân không. Sau chót, phải đảm bảo chắc chắn là liệu người bệnh có lượng bài niệu thỏa đáng không, hoặc bị thiểu niệu đáng kể thậm chí vô niệu. Những dị thường này được bàn tới trong các chương 40, 219 và 220. Chẩn đoán phân biệt quan trọng trong những trường hợp này thường là ứ nước và muối tiên phát do bệnh thận với suy tim xung huyết.

29. CÁC THAY ĐỔI HUYẾT ÁP VÀ HỘI CHỨNG SỐC

SỰ ĐIỀU CHỈNH VÀ CÁCH ĐO HUYẾT ÁP

Huyết áp phải được giữ ở mức cho phép mạng lưới mao quản của hệ đại tuần hoàn được tưới đầy đủ. Huyết áp động mạch phụ thuộc tích số của hai yếu tố: thể tích máu được thất trái bóp đi tính theo đơn vị thời gian, nghĩa là cung lượng tim, và trở kháng đối với luồng máu được bóp đi của các mạch máu ngoại vi. Trở kháng của một mạch máu bị tỷ lệ

nghịch với đường bán kính lũy thừa 4, và đường tương ứng với bất kỳ đại lượng nào của cung lượng tim, huyết áp như vậy phụ thuộc rất nhiều mức độ co của cơ trơn thành tiểu động mạch. Mặc dù sức cản đối với luồng máu cũng biến thiên theo độ nhớt của máu và chiều dài của mạch, song những thay đổi của các yếu tố này thường chỉ có tầm quan trọng thứ yếu mà thôi.

Cung lượng trên được điều tiết phần lớn do các yếu tố điều hòa thể tích cuối tâm trương thất (tiền gánh), mức độ co bóp của cơ tim, trở kháng chống lại sự co bóp của thất trái (hậu gánh), và nhịp tim (chương 181). Thần kinh tự động giữ một vai trò quan trọng trong việc duy trì trị số huyết áp qua ảnh hưởng lên tất cả bốn yếu tố quyết định tới cung lượng tim, cụ thể qua hoạt hóa các thụ thể adrenalin tại nút xoang - nhĩ, cơ tim, cơ trơn vách tiểu động mạch, các tiểu tĩnh mạch và tĩnh mạch. Các nhánh tới của các cung phản xạ tự động điều hòa huyết áp tại rất nhiều tại các thụ thể với độ căng trong các xoang cảnh cung động mạch chủ, các buồng tim, và phổi các cung động được chuyển dọc theo các sợi đi vào của dây thần kinh thiệt hầu và dây thần kinh X để tới khu vực nhiều chỗ nối dây thần kinh tự động của trung khu tủy sống. Các khớp thần kinh không những chỉ nối các nhân giao cảm và phó giao cảm với các cụm đi ra, mà còn với vỏ não và các nhân vùng dưới đồi làm nhiệm vụ kiểm soát việc tiết hormon thông qua tuyến yên.

Huyết áp giảm nhanh sẽ làm giảm sự kích tích các thụ thể áp suất, nên thần kinh giao cảm sẽ được hoạt hóa và thần kinh phó giao cảm bị ức chế. Kết quả là các cơ trơn của tiểu động mạch và tĩnh mạch co lại, còn nhịp tim và cơ trơn lại hoạt động tăng cường. Thêm nữa là khi huyết áp tụt, tủy thượng thận tăng tiết, cùng với hormon chống lợi tiểu (ADH) ACTH. rénin, và aldosteron; tất cả các hoạt động trên nhằm đưa huyết áp trở lại mức bình thường. Những thay đổi ngược lại xảy ra khi huyết áp tăng đột ngột. Như vậy, hệ thống các thụ thể áp suất và một số các hệ thống thể dịch bình thường ra có vai trò đệm cho cơ thể tránh khỏi các ảnh hưởng có thể gây ra những thay đổi đáng kể của huyết áp.

CÁCH ĐO HUYẾT ÁP Trên lâm sàng, người ta dùng dải băng có bơm để đo huyết áp, thường phương pháp gián tiếp này cho con số hơi thấp so với huyết áp thực. Nhưng có khi có sai số đáng kể nếu ta không chú ý đúng mức. Huyết áp có thể thấp quá mức nếu ta thả hơi nhanh quá, đặc biệt là khi có nhịp chậm hoặc nhịp không đều, hoặc nếu ta bơm không đủ căng băng cuốn không ép động mạch được hoàn toàn. Phương pháp gián tiếp này rất chính xác nếu kích thước băng cuốn chuẩn: ví dụ ở người trưởng thành bình thường có vòng cánh tay 24 - 32cm. Tuy vậy nếu dùng băng cuốn chuẩn đo cho trẻ em hoặc người lớn có cánh tay gầy, thì huyết áp đo được sẽ thấp hơn thực tế nhiều, và ngược lại, con số đo được sẽ cao hơn thực nếu ta cũng dùng băng cuốn chuẩn đo cho người có vòng cánh tay hoặc đùi lớn hơn 33cm. Có bốn loại kích thước của máy đo huyết áp cho người lớn. Ta phải dùng loại thích hợp cho từng người một. Co mạch nhiều xảy ra do giảm mạch dòng máu tới chi và hoặc sự giảm sút rõ rệt áp lực của mạch cũng có thể khiến kết quả huyết áp đo được thấp hơn thực tế khi dùng phương pháp nghe để đo. Trong trường hợp đó nếu đo trực tiếp bằng phương pháp chọc động mạch, ta sẽ thấy huyết áp hoặc bình thường hoặc cao hơn nữa, trong khi với phương pháp nghe, ta không phát hiện được tiếng đập Korotkoff. Huyết áp tâm trương thường tương ứng chặt chẽ với lúc tiếng đập mất đi (giai đoạn V), nhưng trong bệnh hở van động mạch chủ nặng, huyết áp tâm trương nên lấy ở giai đoạn IV, lúc các tiếng đập bắt đầu mờ đi.

HUYẾT ÁP BÌNH THƯỜNG Khi xác định được thế nào là huyết áp bình thường. Cách làm theo thống kê truyền thống thì xác định là huyết áp bình thường trên cơ sở các đại lượng nằm trong phạm vi hai độ lệch chuẩn của trung bình cộng của các con số huyết áp đo được trên một quần thể lớn được coi như khỏe mạnh. Tuy vậy, một định nghĩa đúng hơn về huyết áp không bình thường phải dựa trên các tác dụng xấu đã được chứng minh khi huyết áp vượt các con số gọi là ranh giới. Nếu ta dùng các tiêu chuẩn đã nói tới thì có lẽ rất hiếm thấy giảm huyết áp mạn tính. Tuy nhiên, tỷ lệ tăng huyết áp dựa vào con số huyết áp tĩnh cơ đo được vượt quá 140/90 (được công nhận rộng rãi như là có yếu tố nguy hiểm do có nhiều khả năng tử vong hơn, và có thể giảm bớt nguy cơ đó nhờ điều trị) được coi như vào khoảng 20 phần trăm trong số quần thể người trưởng thành ở Hoa Kỳ, và tỷ lệ này ở người Mỹ da đen còn cao hơn ở người không phải da đen 50 tới 100 phần trăm. Ngay cả những thống kê này cũng có thể là thấp hơn thực tế về huyết áp nếu ta chấp nhận giá trị của các dữ kiện thống kê nói rằng

tuổi thọ giảm dần ở người lớn khi huyết vượt quá 100/60 (chương 196)

TỤT HUYẾT ÁP CẤP VÀ SỐC

Hai thuật ngữ này không đồng nghĩa, mặc dù sốc thường có tụt huyết áp. Một người trước đây có tăng huyết áp bây giờ có thể bị sốc tuy con số huyết áp vẫn ở trong giới hạn bình thường, và có khi có tụt huyết áp mà không có sốc. Sốc có thể được định nghĩa là tình trạng giảm, trong phạm vi rộng lớn, với mức độ trầm trọng, tưới máu tới các mô, và nếu kéo dài, sẽ dẫn tới rối loạn toàn thể các tế bào về mặt chức năng.

NGUYÊN NHÂN Các nguyên nhân sốc thường gặp nhất được liệt kê trong bảng 29-1.

Bảng 29-1. Các nguyên nhân sốc

I. Giảm thể tích

A. Mất nước khỏi cơ thể

1. Xuất huyết
2. Đường dạ dày - ruột
   a- Nôn (hẹp môn vị, tắc ruột)
   b- Ỉa chảy
3. Thận
   a- Đái tháo đường
   b- Đái tháo nhạt
   c- Sử dụng lợi tiểu quá nhiều
4. Da
   a- Bỏng
   b- Tổn thương gây xuất tiết
   c- Mất mồ hôi và mất nước không được biết, không được bù

B. Giữ nước trong cơ thể

1. Gẫy xương
2. Cổ chướng (viêm phúc mạc, viêm tụy, xơ gan)
3. Tắc ruột
4. Tràn máu màng phổi
5. Chảy máu phúc mạc

II- Do tim

A. Nhồi máu cơ tim

B. Loạn nhịp tim (nhịp nhanh kịch phát hoặc rung, nhịp chậm nặng)

C. Suy tim nặng có giảm cung lượng tim

D. Yếu tố cơ học ở tim

1. Hở van hai lá hoặc hở chủ cấp
2. Thủng vách liên thất

III- Tắc nghẽn dòng máu bơm từ tim

A. Tắc động mạch phổi

B. Tràn khí nặng màng phổi

C. Ép tim do tràn dịch

D. Phình tách động mạch chủ

E. Tắc nghẽn trong tim (máu đông tại van bi, u nhầy nhĩ)

IV. Bệnh thần kinh

A. Do thuốc gây ra

1. Gây mê
2. Thuốc chẹn hạch giao cảm hoặc các loại thuốc hạ huyết áp
3. Uống (barbiturat, glutethimid, phenothiazin)

B. Tổn thương tủy sống

C. Tụt huyết áp khi đứng (bệnh thiếu máu tiên phát, các bệnh thần kinh ngoại biên)

V. Các bệnh khác

A. Nhiễm khuẩn

1. Nhiễm khuẩn huyết do Gram âm (nội độc tố)
2. Các bệnh nhiễm khuẩn huyết khác

B. Phản vệ

C. Suy tuyến nội tiết (bệnh Addison, phù niêm)

D. Thiếu oxy.

Do huyết áp động mạch phụ thuộc tích số của cung lượng tim với sức trở kháng đại tuần hoàn, nên mọi sự sút giảm rõ rệt của bất kỳ biến số nào kể trên mà không có bù trừ của biến số kia đều dễ gây ra tụt huyết áp. Cung lượng tim giảm sút do (1) giảm thể tích máu, có thể do mất máu ra ngoài (ví dụ chảy máu hoặc ỉa chảy) hoặc ở trong cơ thể (ví dụ phản vệ); (2) suy cơ tim (ví dụ sốc tim); (3) tắc nghẽn tuần hoàn (ví dụ tắc động mạch phổi); (4) tái phân phối máu vào mạng lưới chứa máu ở tĩnh mạch "sốc phân phối" (ví dụ sốc nhiễm khuẩn); và (5) giảm trương lực mạch ngoại vi, ví dụ do chấn thương cột sống cấp, làm giảm trở kháng đại tuần hoàn và làm giãn tĩnh mạch. Do nguyên nhân giãn

tĩnh mạch, máu tĩnh mạch về ít đi, cung lượng tim giảm. Ở nhiều bệnh nhân, đặc biệt ở giai đoạn muộn của sốc, có nhiều yếu tố tham gia đồng thời cho dù là nguyên nhân nào đi nữa.

Tình trạng giảm thể tích đã được nghiên cứu nhiều hơn tất cả các nguyên nhân khác gây ra sốc: cơ chế xuất hiện thường được phát hiện ngay và dễ hiểu, và điều trị tức là bồi phụ thể tích máu, thì giản đơn và hữu hiệu nếu được tiến hành trước khi xảy ra các tổn thương không hồi phục của các mô. Nguyên nhân mất thể tích ban đầu có thể là xuất ngoại máu, huyết tương, hoặc nước và muối hoặc do giữ các dịch đó trong một khoang rỗng của cơ thể, kết quả cuối cùng đều như nhau, nghĩa là máu tĩnh mạch trở về ít đi, và cung lượng tim giảm. Từ đó xuất hiện một loạt đáp ứng phản xạ nhằm giữ được lượng oxy cung cấp cho các nội tạng thiết yếu, như não và tim. Tuy nhiên, những phản xạ này có thể làm hạn chế tưới máu tới các nội tạng khác, ví dụ ruột và gây ra hoại tử. Khi nói tới sốc nói chung, người ta hay nêu tình trạng giảm thể tích do xuất huyết làm điển hình. Nhưng hậu quả của việc giảm tưới máu toàn bộ các mô lại tương tự như với các thể sốc khác.

Các giai đoạn sốc giảm thể tích Tùy theo mức độ và tốc độ phát triển tình trạng giảm thể tích, hội chứng sốc có thể xuất hiện đột ngột hoặc từ từ. Nếu các yếu tố làm nặng bệnh phát triển liên tục, thì các cơ chế tự vệ nội sinh lúc đầu còn giữ được tuần hoàn cần thiết, về sau có thể bị quá tải và không bù trừ được nữa. Sự phát triển của hội chứng sốc được coi như thông qua nhiều giai đoạn có chồng chéo nhau. Giai đoạn đầu là thời kỳ thiếu hụt thể tích máu còn tương đối ít, và khi đó chưa có triệu chứng. Ở một người khỏe mạnh, việc bù lại xuất huyết cấp một thể tích 10 phần trăm của tổng số máu (ví dụ cho máu 500ml) được thực hiện cấp bách thông qua cơ chế có hệ tiểu động mạch và tăng nhịp tim, nhờ tăng tiết phản xạ norepinephrin từ các mặt đoạn thần kinh giao cảm của cả norepinephrin và epinephnin từ tủy thượng thận nữa. Các phản xạ đáp ứng khác, chậm hơn, bao gồm tăng tiết ADH (hormon giảm niệu) và hoạt hóa trục repin - angiotensin - aldosteron (chương 325). Huyết áp được ổn định và cung lượng tim bình thường hoặc chỉ giảm chút ít, trước hết là nhờ giảm lưu lượng máu tối đa và mạng lưới mạch máu ở cơ. Nhịp tim có thể tăng và huyết áp giảm vừa phải khi bệnh nhân đứng dậy. Xuất huyết cơ thể kèm theo tăng tiểu cầu, tăng độ kết dính tiểu cầu, với kết quả là ứ trệ dòng máu ở một số mạng lưới mao quản.

Trong giai đoạn hai, khi thể tích máu đã giảm 15 tới 25 phần trăm, cung lượng tim tụt rõ rệt, ngay cả khi bệnh nhân nằm, và máu được phân phối lại với ưu tiên lớn hơn nữa cho gan, tim, và não, ưu tiên ít hơn cho thận, ruột, và da. Tuy có co thắt mạch các tiểu động mạch ở phần lớn mạng lưới tuần hoàn, song huyết áp động mạch giảm độ 10 - 20 mmHg ở người trước đây khỏe mạnh tuy mức độ giảm còn tương đối ít hơn so với cung lượng tim. Quá trình co tĩnh mạch xảy ra, làm tăng tỷ lệ thể tích máu toàn phần trong tuần hoàn trung ương và có xu hướng giữ cho máu tĩnh mạch trở về. Các chuyển dịch từ khu vực gian bào tới khu vực trong mạch máu, và hematocrit giảm xuống - xuất hiện tình trạng phản ứng mạnh do tiết nhiều adrenalin có kèm tim nhanh, thở nhanh, co mạch mạnh ở da, xanh tái, lạnh đầu chi, vã mồ hôi, nổi da gà, đái ít, lo sợ và vật vã. Các dấu hiệu thần kinh là do giảm tuần hoàn não và giảm tưới máu hơn là do co thắt mạch cục bộ. Có thể xuất hiện cơn đau ngực ở những người có bệnh mạch vành tiềm tàng. Do giảm lượng oxy cung cấp cho các mô nên quá trình hủy glucoza trong môi trường yếm khí được hoạt hóa, và nồng độ lactat trong huyết tương tăng, xuất hiện toan chuyển hóa. Thở nhanh gây ra tình trạng kiềm hô hấp để bù trừ.

Khi người bệnh đã huy động tối mức tối đa các cơ chế bù trừ rồi, thì nếu lại mất thêm chút máu nữa, giai đoạn ba sẽ xuất hiện với tình trạng suy sụp tuần hoàn nhanh chóng, sự sút giảm cung lượng tim, huyết áp, và tưới máu các mô, tới mức đe dọa sinh mạng. Tiên lượng phụ thuộc trước tiên vào thời gian sốc, mức độ nghiêm trọng của thiếu oxy các mô và tuổi cũng như tình trạng thể lực của người bệnh. Có thể hy vọng khỏi bệnh nếu giải quyết nhanh chóng được tưới máu các mô. Tuy nhiên, nếu sốc kéo dài thì bản thân sự co mạch, một cơ chế bù trừ để duy trì huyết áp, sẽ trở thành một tác nhân gây biến chứng và cũng do cơ chế này làm giảm tưới máu các mô, nên hình thành vòng luẩn quẩn, dẫn tới tình trạng sốc không hồi phục do tổn thương lan tỏa các tế bào. Máu tới não, tim, và thận bị giảm, và tình trạng thiếu tưới máu các nội tạng cốt yếu dẫn tới tổn thương mô không hồi phục, gây ra rối loạn chức năng nội tạng, và có thể tử vong. Do

động mạch vành bị rối loạn tưới máu, chức năng tim bị suy sụp, đặc biệt ở bệnh nhân đã ít nhiều có hẹp động mạch vành, do đó cung lượng tim sẽ giảm và một vòng luẩn quẩn được duy trì. Chức năng tim còn có thể bị suy sụp do một tác nhân gọi là tác nhân gây suy sụp cơ tim do tụy tạng kém được tưới máu tiết ra. Do lưu lượng máu giảm ở trung tâm vận mạch khi tủy sống vào giai đoạn sâu của sốc, sự hoạt động của các cơ chế bù trừ bị suy sụp. Thiếu oxy, tăng CO_2 máu, và toan máu do acid lactic là do kém tưới máu các mô và chuyển hóa yếm khí. Những rối loạn chuyển hóa này sau cùng làm suy sụp các hệ thống vận chuyển của màng tế bào cần năng lượng. Các dự trữ phosphat giàu năng lượng của tế bào bị nghèo đi. Sự toàn vẹn của các tế bào bị ảnh hưởng, và các ion K^+, các men của lysosom tế bào, peptid, và các hợp chất có tác dụng vận mạch được đưa vào tuần hoàn. Sự toàn vẹn của các màng mao quản bị phá vỡ và các dịch protein, và các thành phần tế bào của máu thoát ra khoảng ngoài mạch của các mô.

Trong sốc đã ở giai đoạn nặng do bất kỳ nguyên nhân nào, có thêm một tác nhân quan trọng có khả năng làm nặng thêm tình trạng. Vì tuần hoàn, đó là vón tiểu cầu và đông máu nội mạch rải rác (chương 281) trong ruột, thận, và các nội tạng khác. Hậu quả giảm tưới máu ruột sau này có thể gây rối loạn cho cơ chế bù trừ tuần hoàn do hàng rào niêm mạc ruột bị phá vỡ khiến các vi khuẩn và các độc chất vi khuẩn đi vào tuần hoàn. Những thay đổi tương tự trong mạng lưới mao quan phổi gây ra phù khoảng gian bào và phế nang. (Phù phổi không do tim), rối loạn trao đổi khí, và sau cùng xuất hiện hội chứng nguy kịch hô hấp ở người trưởng thành (Chương 216), một biến chứng chung của sốc dẫn tới tử vong. Hoại tử cấp ống thận do giảm tưới máu thận kéo dài gây ra, có thể dẫn tới suy thận kéo dài sau sốc (chương 219). Do nhiều chất của vi khuẩn có tác dụng giãn mạch mạnh, nên các cơ chế co mạch có thể bị ức chế, khiến huyết áp bị giảm mặc dù có hoạt động tăng của hệ thần kinh giao cảm. Trong quá trình điều trị có thể xuất hiện các gốc tự do của dẫn xuất oxy gây tổn thương trầm trọng sau khi các mô bị giảm sút tưới máu.

Cũng như tưới máu các mô có thể suy sụp tới mức nguy hiểm, thậm chí gây tử vong vì hao hụt thực sự các dịch, hay dịch bị mắc kẹt trong cơ thể, đồng thời giảm máu tĩnh mạch trở về, suy tim cấp (sốc do tim) hay tắc động mạch phổi cũng có tác dụng tương tự. Hơn nữa, ngay cả khi thể tích máu và chức năng tim bình thường, "truỵ thần kinh vận mạch" do thuốc gây ra hay suy sụp hoạt động thần kinh giao cảm vận mạch có thể gây ra sốc do giảm sức cản ngoại vi, tích tụ máu trong mạng lưới tĩnh mạch và sút giảm cung lượng tim.

Các thể sốc khác Một thể sốc phức tạp có thể do nhiễm khuẩn gây ra, đặc biệt trong nhiễm khuẩn huyết gram âm do nội độc tố (chương 86).

Thể tích sốc này ngay ở giai đoạn đầu có sốt, do động tĩnh mạch, sức cản đại tuần hoàn và huyết áp hạ thấp, và cung lượng tim tăng, da ấm, khô, và ở giai đoạn muộn có dồn máu tuần hoàn, giảm tuần hoàn tĩnh mạch trở về, giảm cung lượng tim, và hạ huyết áp mặc dù có tăng sức cản tuần hoàn, có hoạt hóa bổ thể khiến tế bào tổn thương thêm nữa. Trong sốc phản vệ (chương 260), do cơ chế tiết histamin leukotrien, protoslendin, và các chất trung gian khác, nên tiểu động mạch dãn ra, cũng như tăng tính thấm mao quản làm mất thể tích trong mạch và có giảm liên tục tuần hoàn tĩnh mạch trở về cung lượng tim dẫn tới giảm rõ rệt huyết áp, và giảm áp lực tĩnh mạch trung tâm và áp lực bít của mao quản động mạch phổi và máu bị cô đặc nhanh chóng

ĐIỀU TRỊ Điều trị phải nhằm nhanh chóng lập lại cung lượng tim và tưới máu các mô. Bệnh nhân phải được theo dõi điều trị tại một đơn vị chăm sóc tích cực được trang bị cần thiết, sao cho có thể theo dõi liên tục áp lực trong động mạch, áp lực động mạch phổi bít, và áp lực tĩnh mạch trung ương. Cần làm xét nghiệm nhiều lần các khí trong máu động mạch, pH, và điện giải huyết thanh. Tuy nhiên, cần tiến hành ngay các biện pháp cấp cứu chung, ngay cả trước khi chuyển bệnh nhân tới đơn vị điều trị. Dù sốc là do suy sụp cung lượng tim, hậu quả của giảm tiên phát thể tích trong lòng mạch hoặc do giảm sút "thể tích máu hữu hiệu" với tình trạng dồn ứ máu trong mạng lưới tĩnh mạch, thì cách phục hồi tuần hoàn thích hợp nhất vẫn là truyền nhanh các dịch làm tăng thể tích tuần hoàn (máu toàn phần, huyết tương, chế phẩm huyết tương, hoặc các dung dịch điện giải) nhằm nâng huyết áp tâm thu lên trên 100mmHg ở người trước đây có huyết áp bình thường với các áp lực tĩnh mạch trung ương, và áp lực động mạch phổi bít dưới khoảng 15 và 20mmHg đối với mỗi chỉ số

Tuy nhiên, khi sốc xảy ra do hoặc đi kèm suy tim

đồng thời tăng áp lực động mạch phổi và áp lực tĩnh mạch trung ương, thì nếu truyền các dịch làm tăng thể tích tuần hoàn có thể gây phù phổi. Ở đây, phải chú ý phục hồi chức năng tim với thuốc trợ tim như các glycosid nhóm digital và Isoproterenol (chương 182), và phải cố gắng giữ cho huyết áp ở mức đủ tưới máu cho động mạch vành (chương 190). Có thể điều trị thể bệnh này bằng đưa bóng vào trong lòng động mạch chủ và bơm ngược với chu kỳ bóp (intraortic balloon counterpulsation) phối hợp với amin cường giao cảm để tăng co bóp tim, và điều chỉnh tiền gánh tới áp lực đầy thất trái tối ưu (vào khoảng 20mmHg). Phải điều trị cả loạn nhịp nữa, một tình trạng cũng có thể làm giảm cung lượng tim (chương 183 và 184).

Có thể dựa vào quan sát tĩnh mạch cảnh ngoài để phân biệt sốc với tình trạng tăng hoặc giảm áp lực tĩnh mạch trung ương. Nhưng dùng ống thông đưa vào tĩnh mạch chủ trên và, nếu có thể vào động mạch phổi (loại ống thông có bóng ở đầu kiểu Swan - Ganz) là phương tiện tốt nhất để theo dõi liên tục áp lực đầy thất trái, và rất có giá trị để hướng dẫn điều trị. Theo dõi đo nhiều lần áp lực tĩnh mạch trung ương, lượng nước tiểu, nhịp tim, và tình trạng lâm sàng, tâm thần người bệnh nhiều khi còn cung cấp nhiều chỉ số quan trọng về kết quả điều trị hơn là những thay đổi con số huyết áp.

Với bệnh nhân sốc tim đưa một ống thông có bóng ở đầu "bơi" vào trong động mạch phổi để làm xét nghiệm tại giường không cần X quang có giá trị cơ bản để hướng dẫn điều trị (chương 190). Chẩn đoán sốc do ép tim trong tràn dịch dựa vào mạch nghịch thường, tĩnh mạch cổ nổi căng, và hình ảnh dịch màng ngoài tim trên siêu âm. (chương 194). Chọc tháo dịch màng ngoài tim là động tác cứu sống. Có thể cho thở oxy 100%. Nếu có nhiễm khuẩn dùng kháng sinh thích hợp, và nếu cần thì tiến hành phẫu thuật bóc tách màng ngoài tim.

Vấn đề dùng thuốc co mạch trong sốc đã được bàn cãi nhiều. Ở người bệnh có co mạch ngoại vi nặng rồi, loại thuốc này thường không có tác dụng và còn có thể làm giảm tưới máu các mô vốn đã kém từ trước. Tuy vậy, thuốc co mạch cũng có ích ở người bệnh không có đáp ứng đủ co mạch mà lại không suy tim. Vấn đề dùng thuốc ức chế thụ thể alpha với adrenalin hoặc dùng liều lớn hormon thượng thận trong sốc nhiễm khuẩn huyết loại Gram âm có tiết nội độc tố cũng được tranh cãi. Do đó sản xuất β endorphin nhóm thuốc phiện (opiate) nội sinh trong nhiều thể stress đã dẫn tới việc thử nghiệm với naloxon, loại đối kháng đặc hiệu với opiate đó, tỏ ra có đáp ứng thuận lợi ở những bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.

Tiếp theo trọng tâm trước mắt là cải thiện tưới máu cho bệnh nhân sốc, ta phải hướng cố gắng tới điều trị nguyên nhân sốc, ví dụ xuất huyết dạ dày - ruột, toan máu do đái tháo đường, hoặc nhiễm khuẩn huyết (bảng 29-1). Phải phục hồi pH và các điện giải huyết thanh trở lại mức bình thường sau khi đã chữa được bù thể tích máu, phải chú ý tới chức năng các nội tạng khác, đặc biệt là phổi và thận.Điều trị tình trạng cấp cứu phổi do sốc (ARDS) và hoại tử ống thận cấp như đã đề cập tới (chương 216 và 219). Nên nhớ không luấn gặp tử cung do suy hô hấp, thận, và / hoặc gan ở bệnh nhân đã được phục hồi tuần hoàn sau sốc kéo dài.

HẠ HUYẾT ÁP MẠN TÍNH Tuy có nhiều người được chữa "bệnh hạ huyết áp mạn tính", song phần lớn những người đó, với huyết áp tâm thu trong khoảng 90 - 110mmHg, đều bình thường và còn sống lâu hơn người có huyết áp gọi là "bình thường" nữa. Người thực sự có huyết áp thấp thường phàn nàn hay buồn ngủ, mỏi mệt, chóng mệt, hoa mắt hoặc xỉu, đặc biệt khi huyết áp hạ thêm nữa ở tư thế đứng dậy. Các triệu chứng này có thể do giảm tưới máu não, tim, cơ vân, và các tạng khác.

Hạ huyết áp mạn tính đôi khi do giảm nặng cung lượng tim. Các nguyên nhân nội tiết chủ yếu của hạ huyết áp mạn tính là giảm tiết gluco- và mineralocorticoid, gây giảm thể tích dịch ngoài tế bào. Thường ở người suy thượng thận tiên phát, hạ huyết áp nặng hơn trong suy tuyến yên là vì trong suy tuyến yên phần nào hormon hướng thượng thận liên quan tới hormon giữ muối, aldosteron, vẫn còn duy trì được (chương 325). Kém dinh dưỡng, suy kiệt, nằm điều trị kéo dài, và một số rối loạn thần kinh cũng có thể gây hạ huyết áp mạn tính, đặc biệt ở tư thế đứng. Những quá trình tác động đường dẫn truyền thần kinh giữa trung tâm vận mạch và các đoạn thần kinh giao cảm đi vào các mạch máu hoặc tim có thể ngăn cản co mạch và tăng cung lượng tim, một phản xạ bình thường khi có hạ huyết áp. Bệnh xơ cứng rải rác, teo xơ cơ cột bên, xơ phối hợp bán cấp, ống sáo tủy, tabes, các bệnh thần kinh ngoại biên, đứt tủy sống, bệnh thần kinh do đái tháo đường, cắt rộng thần kinh giao cảm lưng - thắt lưng,

và một số thuốc điều trị làm ảnh hưởng tới dẫn truyền thần kinh trong hệ giao cảm cũng làm cho hạ huyết áp khi đứng.

HẠ HUYẾT ÁP KHI ĐỨNG VÔ CĂN (SUY THẦN KINH TỰ CHỦ TIÊN PHÁT)

Đây là một tình trạng hiếm thấy, gặp phần lớn ở người lớn tuổi đã có thoái hóa các cấu trúc thần kinh tự chủ, gây ra hạ huyết áp nặng tới mức độ ngất hoặc lên cơn co giật khi bệnh nhân từ tư thế nằm ngồi dậy - tình trạng bệnh tiến triển từ từ, và có đặc điểm là rụng tóc khô da từ phần thấp lên cao, giảm chuyển hóa cơ bản, giảm sản xuất norepinephrin, kèm tăng tiết nước mắt và nước bọt, xoắn ruột, mất trương lực bàng quang, và không có tăng nhịp tim khi đứng dậy mặc dù lúc đó có hạ huyết áp rõ rệt. Có thể xuất hiện tăng huyết áp ở tư thế nằm.

Bệnh nhân hạ huyết áp khi đứng và có bệnh ở hệ thần kinh trung ương (hội chứng Shy-Drager) bị thoái hóa đường dẫn truyền ngoại tháp, hạch thần kinh ở đáy và nhân lưng của hệ phó giao cảm và có nồng độ norepinephrin bình thường khi nghỉ ngơi; còn bệnh nhân chỉ có bệnh thần kinh tự chủ ngoại vi thì nồng độ đó lại tụt khi nghỉ ngơi. Cả hai nhóm này đều mất khả năng tăng nồng độ chất dẫn truyền thần kinh lưu hành trong cơ thể một cách bình thường khi đứng dậy và trong gắng sức. Như vậy, bệnh nhân có hạ huyết áp khi đứng và bệnh thần kinh trung ương có hệ thống thần kinh giao cảm ngoại vi không tổn thương nhưng không hoạt hóa được, còn bệnh nhân giảm thần kinh chủ ngoại vi, với giảm nồng độ norepinephrina ở mạt đoạn thần kinh giao cảm.

Không có điều trị đặc hiệu đối với đa số các nguyên nhân thần kinh gây hạ huyết áp khi đứng, và điều trị với các thuốc cường giao cảm cũng không có kết quả trong thời gian dài. Tuy vậy, nếu ta làm tăng thể tích ngoài tế bào với chế độ ăn mặn (10 - 20g/ngày) và / hoặc cho steroid tổng hợp giữ muối mạnh, 9a fluorohydrocortison (0,1 - 0,5mg/ngày) thì có thể thu được kết quả, nhưng nhiều khi bị gây tăng huyết áp khi bệnh nhân nằm. Băng co giãn cuốn chặt toàn bộ chi dưới nhằm ngăn ngừa ứ đọng máu ở chân cũng có tác dụng giữa huyết áp, và đối với những trường hợp rất nặng, cần dùng quần áo phi công có bơm tăng áp lực để giữ cho người bệnh đi lại được. Đôi khi, có thể thu được kết quả với các amin cường giao cảm như dihydroergotamin hydroxyamphetamin, hoặc L-dopa phối hợp với một loại ức chế monoamin oxidaza (MAOI) như tranyl cypromin trong ecypronin propranolol với indomethacin hoặc propanolol.

TĂNG HUYẾT ÁP (THA) (xem thêm chương 196)

CHẨN ĐOÁN Thường bệnh nhân có THA lại không cảm thấy triệu chứng gì, và chỉ được phát hiện bệnh khi tình cờ đi khám sức khỏe, khám bảo hiểm, hoặc khám bệnh thường kỳ. Vì THA gây tổn thương các nội tạng và làm giảm tuổi thọ, nên bệnh cần được xem xét, đánh giá và nếu có chỉ định cần được điều trị.

Tuy nhiên, thường câu hỏi đầu tiên là người có sốt cao vừa khi đo thường lệ có thực sự là bị THA không? Ta đã biết rõ là sự lo lắng, không thoải mái, hoạt động thể lực, hoặc bị Stress khác, có thể tạm thời nhanh chóng gây THA. Phải đo huyết áp ở tư thế bệnh nhân ngồi thoải mái, nghỉ ngơi trước đó ít nhất 5 phút. Phần lớn các trường hợp có con số huyết áp đo lần đầu cao hơn là những lần đo sau trong ngay một buổi khám bệnh: muốn xác định chẩn đoán THA, ta cần phải đo ít nhất hai lần, ở hai buổi khám khác nhau, và mỗi lần khám đo ít nhất hai lần, vẫn thấy huyết áp cao. Sự thận trọng đó không cần thiết khi bệnh nhân đã có huyết áp cao rõ rệt và / hoặc khi đã có tổn thương rõ rệt ở một nội tạng rồi. Bệnh nhân THA thoáng qua hoặc không ổn định cũng không cần điều trị ngay, nhưng cần được khám thường kỳ, bởi vì với thời gian, THA bền vững có thể xuất hiện huyết áp tâm trương lúc nào cũng ≥ 90mmHg là không bình thường, khi huyết áp tâm trương bình thường, mà huyết áp tâm thu ≥ 160mmHg thì đó là THA tâm thu.

CƠ CHẾ Trong mọi nguyên nhân, sự bất thường huyết động ở phần lớn người bệnh có THA bền vững là tình trạng tăng sức cản các mạch máu, đặc biệt ở tầm động mạch có cơ nhỏ, các tiểu động mạch, tuy ở một số người có tăng cung lượng tim, đặc biệt ở giai đoạn đầu của bệnh.

Sức cản ngoại vi được xác định dựa vào đặc điểm vật lý nội tại của các mạch có sức cản, đó là tỷ lệ giữa đường kính lòng mạch với bề dầy thành mạch, cũng như do các ảnh hưởng thần kinh thể dịch lên cơ trơn thành mạch; đó là các chất dẫn truyền thần kinh như norepinephrin, một chất gây co mạch, và trong một số mạch, acetylcholin, một chất giãn mạch. Các chất thể dịch tác dụng tại chỗ bao gồm

angiotensin II và vasopressin (co mạch) và các prostaglandin, các kinin (giãn mạch). Thiếu oxy và các thành phẩm của chuyển hóa như H^+, acid lactic và có lẽ quan trọng nhất là adenosin, cũng gây tác dụng giãn mạch mạnh tại chỗ.

THA tâm thu thường thấy ở người già có tình trạng giảm dẫn suất vách động mạch chủ và, cũng như THA tâm trương, đó là một yếu tố nguy hiểm đối với sự phát triển của vữa xơ động mạch. Khi do cung lượng tim tăng mà huyết áp tâm thu cao, như trường hợp bệnh nhân tim nhịp chậm, nhiều bệnh nhân cường năng tuyến giáp, thiếu máu nặng, hở van động mạch chủ, dò động-tĩnh mạch, còn ống động mạch, hoặc bệnh nhân có hội chứng cường tuần hoàn, thì huyết áp tâm thu đó thường đi kèm với huyết áp tâm trương thấp và trung bình nằm trong phạm vi bình thường và đó không phải là yếu tố nguy hiểm đối với vữa xơ động mạch

NGUYÊN NHÂN Với đa số bệnh nhân ta không xác định được nguyên nhân THA. Tỷ lệ người bệnh mắc THA gọi là rất cao, vào khoảng 80 tới 95 phần trăm, tùy thuộc quần thể được theo dõi và mức độ xét nghiệm. Đối với một số ít bệnh nhân có thể xác định được nguyên nhân, đó là THA thứ phát. Các bệnh tiên phát ở động mạch thận và nhu mô thận kèm theo THA nặng (khác với tổn thương thận do THA) đều đã được công nhận, cũng như một số rối loạn nội tiết, bao gồm hội chứng Cushing, cường aldosteron tiên phát, (chương 325), to đầu chi (chương 321) và u tủy thượng thận (chương 326)

ẢNH HƯỞNG CỦA THA Bệnh nhân THA chết sớm nếu không được điều trị, phần lớn do bệnh tim (chương 182 và 196), do đột quỵ (chương 343) và suy thận (chương 227) cũng là biến chứng thường gặp.

TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH THA Nhiệm vụ đầu tiên của thầy thuốc là xác định xem có thực là THA không? Sau đó cần đánh giá tình trạng bệnh để xem có nên điều trị hay không, điều trị như thế nào, và cần khám lại bao nhiêu lâu mỗi lần. Nói chung ta nên đo huyết áp nhiều đợt trước khi tiến hành điều trị. Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, làm xét nghiệm phải nhằm phát hiện ra các thể THA thứ phát (bảng 196 - 1). Khi hỏi bệnh có những chi tiết sau đây rất quan trọng. Tiền sử cá nhân hoặc gia đình có THA, các yếu tố thuốc men hoặc ăn uống có thể làm tăng bệnh, ví dụ ăn mặn, dùng thuốc tránh thai, và các nội tiết tố, các yếu tố nguy cơ cho tim mạch như đái tháo đường, nghiện hút thuốc lá, bất thường lipid máu, hoặc đột quỵ; các bệnh tim hoặc thận, và các triệu chứng gợi ý THA thứ phát, như chuột rút, và cơn liệt cơ do cường aldosteron tiên phát (chương 325) hoặc các cơn nhức đầu, đánh trống ngực, vã mồ hôi do u tủy thượng thận (chương 326).

Khám thực thể phải bao gồm đo huyết áp khi đứng, đo chiều cao, cân nặng, soi đáy mắt, đánh giá kích thước tuyến giáp, nghe tiếng thổi ở bụng, sờ mạch ngoại vi, xem có hiện tượng so le về biên độ giữa mạch chi trên với chi dưới không, kích thước tim, nhịp tim, tiếng thổi, tiếng ngựa phi, nghe phổi, khám các khối u ở bụng, đặc biệt là thận to, và khám hệ thần kinh để đánh giá tổn thương do đột quỵ

Xét nghiệm cơ bản phải có hematocrit, phân tích nước tiểu, nitơ - urê máu hoặc creatinin, nồng độ kali huyết thanh, điện tim, và chụp rơnghen tim phổi. Nhiều khi cần có các xét nghiệm glucoza máu, acid uric, cholesterol và công thức máu đặc biệt là vì các xét nghiệm đó nằm trong một cơ số xét nghiệm máu tự động, nên giá tiền xét nghiệm của cả nhóm cũng chỉ tương tự như của một xét nghiệm đã nêu ở trên. Các thăm dò khác để xác định nguyên nhân THA được chỉ định trên cơ sở đáp ứng với điều trị lúc đầu, hoặc khám thực thể.

Nếu huyết áp tâm thu bao giờ cũng cao hơn 90mmHg thì trừ trường hợp đặc biệt có chống chỉ định ra, còn bao giờ cũng phải tiến hành điều trị.

Điều trị nhằm làm giảm huyết áp tới gần mức bình thường vì các công trình nghiên cứu đã cho biết tình hình bệnh tật và tử vong có giảm. Lý tưởng ra là dùng các tác nhân điều trị các cơ chế làm tăng huyết áp. Khi không tìm được cơ chế hoặc khi không có điều trị đặc hiệu, thì người ta áp dụng "chiến thuật tiếp cận từng bước". Nguyên tắc là bắt đầu với một loại thuốc với liều thấp, hoặc thuốc lợi tiểu nhóm thiazid hoặc thuốc chẹn giao cảm bêta, nếu cần thiết tăng liều thuốc đó, rồi thêm một loại thuốc khác nữa (chương 196). Chế độ điều trị phải được soát lại, dựa vào trị số huyết áp đo được trong những đợt kiểm tra. Tần suất khám để đánh giá nên vào khoảng hàng tuần khi huyết áp tâm trương lúc đầu cao hơn 115 mmHg, và 4 tháng một lần ở người bệnh không có triệu chứng đang được theo dõi điều trị theo chương trình ổn định.

Thuốc đặc hiệu được nói tới ở chương khác (chương 196). Tuy nhiên, cần nhấn mạnh là theo dõi huyết

áp phải làm suốt đời, thành công phụ thuộc khả năng thày thuốc động viên người bệnh tuân thủ chương trình điều trị và nhận biết tương tác dược lý và các tác dụng gây hại có thể có của các thuốc giảm áp.

30. TRỤY TIM MẠCH VÀ ĐỘT TỬ

Đột tử xảy ra khoảng 400.000 trường hợp hàng năm tại Hoa Kỳ, nghĩa là cứ trung bình một phút có một người chết. Các định nghiã có khác nhau, nhưng phần lớn đó là tử vong xẩy ra bất ngờ và tức khắc hoặc trong vòng một giờ từ khi bắt đầu các triệu chứng ở một người mà trước đó có biết hoặc không biết là có bệnh tim. Thường là từ khi trụy mạch đột ngột (cung lượng tim không hữu hiệu nữa) tới lúc xuất hiện tổn thương không hồi phục do thiếu máu hệ thần kinh trung ương chỉ là tính theo phút - Tuy nhiên, nếu điều trị kịp thời đối với một số thể trụy mạch thì vẫn có thể cứu sống được mà không có tổn thương chức năng.

NGUYÊN NHÂN

CƠ CHẾ Trụy tim mạch đột ngột có thể do (1) loạn nhịp tim (chương 183 và 184) - (a) thường gặp nhất là rung thất, loạn nhịp chậm, hoặc (b) tim nhịp chậm hoặc vô tâm thu - đây thường là các yếu tố báo trước là cấp cứu sẽ vô hiệu; (2) Giảm rõ rệt, đột ngột cung lượng tim, như trong trường hợp tắc nghẽn cơ học tuần hoàn; tắc động mạch phổi rộng (chương 211) và ép tim là hai ví dụ của thể này; (3) suy sụp đột ngột thất (bơm) xẩy ra trong nhồi máu cơ tim cấp (tử vong do bệnh tim không do loạn nhịp tim) có hoặc không vỡ tâm thất (chương 190) hoặc hẹp nặng van động mạch chủ (chương 187); (4) hoạt hóa các phản xạ ức chế vận mạch, gây giảm đột ngột HA và nhịp tim, và quá trình này xảy ra trong nhiều tình huống, bao gồm tắc động mạch phổi, hội chứng xoang cảnh quá mẫn cảm (chương 12), và tăng áp lực động mạch phổi tiên phát (chương 210). Trong số rối loạn tiên phát điện sinh lý thì tỉ lệ tương đối rung thất, nhịp nhanh thất, và loạn nhịp tim chậm hay vô tâm thu là vào khoảng 75, 10, và 25 phần trăm.

ĐỘT TỬ VÀ VỮA XƠ ĐỘNG MẠCH VÀNH Đột tử trước hết thường do biến chứng của vữa xơ nặng nhiều nhánh động mạch vành. Từ 25 tới 75 phần trăm các trường hợp có cục máu đông mới ở động mạch vành, phát hiện trên tử thi. Một số bệnh nhân có nứt ở mảng vữa xơ gây tắc dù không có cục máu động; như vậy, có thể là một tác nhân gây tắc cấp diễn đã kích thích đột tử ở đa số người bệnh động mạch vành. Ở một số bệnh nhân khác, đột tử có thể do không ổn định điện sinh lý, hiện tượng này phát hiện được bằng phương pháp thử nghiệm điện sinh lý có thông tim, và thấy còn tồn tại một thời gian dài hoặc mãi mãi sau nhồi máu. Ở những nạn nhân đột tử dưới 45 tuổi thường thấy các cục tiểu cầu đóng vón trong vi tuần hoàn của động mạch vành. Vào khoảng 60 phần trăm bệnh nhân chết vì nhồi máu cơ tim cấp trước khi tới được bệnh viện. Thực vậy, ở 25 phần trăm bệnh nhân có tổn thương động mạch vành, tử vong là chỉ dẫn đầu tiên của bệnh (chương 190). Từ kinh nghiệm ở các đơn vị chăm sóc bệnh động mạch vành người ta thấy việc theo dõi hoạt động điện tim đã ảnh hưởng tốt tới tỷ lệ tử vong, người ta cho rằng có thể làm giảm đáng kể đột tử trong cộng đồng nhờ điều trị dự phòng ở những quần thể có nguy cơ đặc biệt cao, nếu việc điều trị đó được chứng minh là hữu hiệu, thuốc có độc tính thấp và thuận tiện cho người bệnh. Tuy nhiên, đột tử chỉ là một biểu hiện của bệnh động mạch vành, và muốn dự phòng tốt đột tử thì chắc chắn phải đòi hỏi làm giảm tỷ lệ mắc và mức độ mắc vữa xơ động mạch. Nguy cơ đột tử lúc này là biểu hiện của nhồi máu đã lâu từ trước, sẽ tăng lên ở bệnh nhân có rối loạn nặng chức năng thất trái, ngoại tâm thu thất trái nhiều ổ, và đặc biệt xấu là nếu có cả hai rối loạn trên.

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI NGUY CƠ TĂNG LÊN CỦA ĐỘT TỬ Ở NGƯỜI KHÔNG NẰM VIỆN. Khi ghi liên tục điện tim trong 24 giờ trong quá trình hoạt động bình thường, người ta thấy ở phần lớn đàn ông người Hoa Kỳ trên 50 tuổi có ngoại tâm thu trên thất, và khoảng gồm 2/3 có ngoại thu tâm thất. Ngoại tâm thu thất ở người tim bình thường không có nguy cơ gây đột tử, song nếu ngoại tâm thu thất có rối loạn dẫn truyền, có nhiều nhóm, hoặc sớm (hiện tượng R trên T) thì lại có nguy cơ lớn, đặc biệt ở bệnh nhân có nhồi máu cơ tim trong vòng một năm trở về trước. Ở những người có nhồi máu cơ tim cấp, ngoại tâm thu thất xuất hiện muộn trong chu chuyển tim lại đặc biệt có xu hướng gây

nhịp nhanh thất của tim. Các loại điện thế biên độ thấp và tần số cao xuất hiện ở phần cuối của phức bộ QRS và trên đoạn ST, phát hiện được bằng phương pháp ghi điện tim có phân tích tần số của các tín hiệu được tập hợp, cũng có thể giúp phát hiện được bệnh nhân có nguy cơ cao.

Ngoại tâm thu thất có thể gây ra rung thất, đặc biệt trong nhồi máu cơ tim. Mặt khác, đó cũng có thể là những biểu hiện của rối loạn cơ bản điện lý sinh thường gặp, vừa tạo điều kiện dễ xuất hiện ngoại tâm thu thất và rung thất, hoặc chúng cũng có thể là những hiện tượng hoàn toàn độc lập có cơ chế điện sinh lý khác với cơ chế sinh ra rung thất. Vai trò của chúng cũng khác nhau đối với từng người bệnh. Theo dõi ngoại trú điện tim cho thấy thường là rung thất xảy ra sau nhiều giờ có ngoại tâm thu thất ngày càng nhiều và phức tạp.

Nói chung, rối loạn nhịp thất càng có ý nghĩa quan trọng và càng xấu khi đã có thiếu máu cơ tim cấp và có rối loạn nặng chức năng thất trái do thiếu máu cơ tim hoặc bệnh cơ tim, so với trường hợp không có loại rối loạn đó.

Bệnh động mạch vành nặng mà không nhất thiết phải có biểu hiện thực rõ của nhồi máu cấp cơ tim, tăng HA, hoặc đái tháo đường, được phát hiện ở trên 75 phần trăm những trường hợp đột tử, và có lẽ, quan trọng hơn nữa là tỷ lệ đột tử ở những người có ít nhất một trong ba bệnh kể trên rõ ràng là cao hơn người bình thường. Trên 75 phần trăm những người đột tử mà trước đó không biết là có bệnh mạch vành, có ít nhất hai trong bốn nguy cơ dưới đây làm phát sinh vữa xơ động mạch: tăng cholesterol máu, tăng HA, tăng đường máu, và hút thuốc lá. Tình trạng béo phì và dầy thất trái trên điện tâm đồ cũng có liên quan tới tỷ lệ đột tử cao đó. Đột tử thường gặp ở người hút thuốc lá hơn người không hút, có lẽ các catecholamin trong máu tăng cao và acid béo, cacboxyhemoglobin tăng cao với hậu quả là máu giảm khả năng vận chuyển oxy - Chiều hướng xuất hiện đột tử ở người hút thuốc lá không tích tụ lâu dài mà hình như có thể đảo ngược được khi bỏ hút.

Ít có tai biến trụy tim mạch trong khi làm nghiệm pháp gắng sức đối với người mắc bệnh thiếu máu cơ tim, và nếu có thì với nhân viên và phương tiện cần thiết, sốc điện chống rung có thể khắc phục nhanh chóng. Hiếm thấy trường hợp stress mạnh do cảm xúc gây nhồi máu cơ tim và tử vong đột ngột, một tình huống được nêu trong một số bệnh án gần đây ở loại người có nhân cách nhóm A, và một số nhận xét về thực nghiệm ở những vật thí nghiệm gây stress do xúc động mạnh, hoặc có tình trạng tăng hoạt tính thần kinh giao cảm, không dễ bị nhịp nhanh thất, rung thất hơn sau thực nghiệm thắt động mạch cũng như khả năng bảo vệ chống các biến chứng đó với những tiền chất (precursor) dẫn truyền thần kinh.

Có hai hội chứng lâm sàng nhận thấy được ở bệnh nhân đột tử: cả hai lại thường xảy ra trong bệnh thiếu máu cơ tim. Ở nhóm đông hơn loạn nhịp xảy ra hoàn toàn không có tiền triệu. Thể bệnh này không liên quan với nhồi máu cơ tim cấp tuy đa số người bệnh đã có những tiêu chuẩn của nhồi máu cơ tim cũ hoặc các loại bệnh tim thực thể khác. Sau khi hồi sức, có xu hướng sớm tái phát, có lẽ đó là phản ánh sự không ổn định về điện, và có tỷ lệ tử vong tương đối cao trong vòng 2 năm đầu (vào khoảng 50 phần trăm). Rõ ràng là các bệnh nhân này chỉ có thể cứu được nhờ một hệ thống đáp ứng rất nhanh chóng, với các phương tiện chẩn đoán mạnh mẽ, điều trị bằng thuốc, phẫu thuật, chống rung dùng máy đặt trong lồng ngực, hoặc máy tạo nhịp có chương trình dự phòng bằng thuốc men có thể cải thiện tỷ lệ sống sót ở nhóm nhỏ hơn, có những người bệnh sau khi được hồi sức, có biểu hiện nhồi máu cơ tim. Những người bệnh này thường có tiền triệu - đau ngực, khó thở, và ngất - và có tỷ lệ tái phát ít hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn trong hai năm đầu (15 phần trăm). Tỷ lệ sống sót ở nhóm này cũng tương tự như nhóm đã được hồi sức rung thất do nhồi máu cơ tim tại đơn vị chăm sóc bệnh mạch vành. Xu hướng xuất hiện rung thất khi có nhồi máu cấp chỉ xuất hiện trong thời gian ngắn, ngược lại với thời gian kéo dài và có nguy cơ lớn ở nhóm người bệnh mà rung thất xảy ra mặc dù không có nhồi máu cấp. Tuy nhiên, nguy cơ đột tử vẫn đặc biệt cao ở một số người sống sót sau đợt nhồi máu. Các yếu tố nguy cơ bao gồm nhồi máu lan tỏa; rối loạn nặng chức năng thất; ngoại tâm thu thất phức tạp và bền vững; QT kéo dài sau đợt cấp; mất phản ứng tăng HA sinh lý khi gắng sức sau giai đoạn phục hồi; và tồn tại lâu dài trên nhấp nhánh đồ phóng xạ hình ảnh nhồi máu cơ tim.

CÁC NGUYÊN NHÂN KHÁC GÂY ĐỘT TỬ Đột tử còn có thể do các nguyên nhân khác, ngoài vữa xơ động mạch vành (bảng 30). Hẹp nặng van động

mạch chủ (bẩm sinh hoặc mắc phải) có xuất hiện đột ngột loạn nhịp tim hoặc suy tâm thu, bệnh cơ tim phì đại, và viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim có loạn nhịp tim cũng có thể gây đột tử. Tắc động mạch phổi diện lớn dẫn tới suy sụp tuần hoàn và tử vong trong vòng vài phút ở khoảng 10 phần trăm bệnh nhân; Một số trong những người còn lại lần lượt chết trong tình trạng suy thất phải tiến triển và thiếu oxy - suy tuần hoàn cấp có thể xảy ra khi trước đó đã có nhiều đợt tắc nhỏ động mạch phổi. Như vậy, tiến hành điều trị ở giai đoạn trước đó khi đã có dấu hiệu báo động, kể cả dùng thuốc chống đông đều có thể ngừa được tử vong (chương 21). Trụy tim mạch và đột tử hiếm thấy nhưng bao giờ cũng là những biến chứng tiềm tàng của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (chương 88).

Trong thời gian gần đây ngày càng phát hiện thêm nhiều nguyên nhân đột tử ít gặp. Đột tử đã xảy ra với chế độ ăn protein lỏng, loại ăn kiêng có sửa đổi. Đặc điểm bao gồm cả thời gian QT dài cũng như những tổn thương tim không đặc hiệu thường thấy trong suy kiệt khi mổ tử thi. Thoái hóa tiên phát hệ thống dẫn truyền nhĩ - thất, có hoặc không có lắng đọng calci hoặc sụn, cũng có thể dẫn tới đột tử dù không có vữa xơ trầm trọng động mạch vành. Thường gặp bloc nhĩ thất ba nhánh , số này chiếm hơn 2/3 các trường hợp bloc nhĩ thất mạn tính ở người lớn (chương 183). Tuy vậy, nguy cơ đột tử lại hớn hơn nhiều nữa khi có rối loạn dẫn truyền trên cơ sở thiếu máu cơ tim so với trường hợp chỉ có rối loạn dẫn truyền không thôi. Thời gian QT trên điện tim kéo dài. Diếc do thần kinh, và tính chất di truyền tự thân lặn. Hội chứng Jervell và Lange Nielocn, hội chứng này có một tỷ lệ biến chứng rung thất cao. Cũng với đặc điểm điện tim như vậy và ổn định về điện sinh lý nhưng không có điếc thần kinh, hội chứng Romano-Ward được coi là di truyền theo thể tự thân trội. Những thay đổi điện tim ở những trường hợp này chỉ rõ rệt sau gắng sức. Nguy cơ chung đột tử vào khoảng một phầm trăm hàng năm. Diếc bẩm sinh, tiền sử ngất, nữ giới, và có xoắn đỉnh trong hồ sơ (xem ở dưới) hoặc rung thất là những nguy cơ riêng đối với đột tử. Cắt bỏ hạch sao trái chỉ có ích phòng bệnh tạm thời, và người ta cũng chưa thấy được tác dụng lâu dài của thủ thuật đó.

Những trường hợp khác có QT kéo dài và kéo dài thời gian tái cực, như giảm thì nhiệt và dùng một số thuốc (bao gồm quinidin, disopyramid procainamid , phenothiazin, và thuốc chống suy sụp thần kinh thuộc nhóm ba vòng), giảm kali máu, giảm magiê máu, và viêm cơ tim cấp, có liên quan với đột tử đặc biệt nếu trước đó có những cơn xoắn đỉnh, một loại nhịp nhanh thất với những đặc điểm nổi bất về điện tim và bệnh lý (chương 184). Bloc xoang - nhĩ kèm suy sụp các chủ nhịp ở dưới hay hội chứng suy xút xoang, thường có kèm rối loạn dẫn truyền, cũng có thể dẫn tới vô tâm thu. Hiếm gặp hơn là các quá trình viêm, các u xơ ở vùng nút xoang hoặc nút xoang nhĩ và hệ thống dẫn truyền (viêm hạch và viêm thần kinh) gây đột tử ở những người trước đây không có biểu hiện gì về bệnh tim cả. Đứt đột ngột một cột cơ, vách liên thất, hoặc vách tự do của thất, thường xẩy ra trong những ngày đầu sau nhồi máu cơ tim cấp, đôi khi gây ra đột tử (chương 190). Trụy tim mạch đột ngột cũng là một tai biến nặng và hay gặp ở thời kỳ cuối đối với bệnh nhân bị tai biến mạch máu não nặng, đặc biệt chảy máu dưới mạng nhện, thay đổi đột ngột áp lực nội sọ, hoặc tổn thương ảnh hưởng tới thân não. Đột tử cũng gặp trong ngạt thở. Nhiễm độc digitalin có thể gây rối loạn nhịp nguy hiểm cho tính mạng, dẫn tới trụy tim mạch đột ngột và nếu không điều trị kịp thời, sẽ gây tử vong ngay (chương 182). Có một điều nghịch lý là các thuốc chống loạn nhịp có thể làm tăng loạn nhịp hoặc dễ làm xuất hiện rung thất, ở khoảng 15 phần trăm số bệnh nhân.

CÁC CƠ CHẾ ĐIỆN SINH LÝ HỌC Các rối loạn nhịp thất có nhiều khả năng gây tử vong ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp có thể thuộc cơ chế vào lại, rối loạn tính tự động dẫn truyền, hoặc cả hai. Hình như hiện tượng vào lại có vai trò quan trọng trong rối loạn nhịp tim xuất hiện sớm, ví dụ trong vòng giờ đầu, và những rối loạn dẫn truyền tự động sau đó là một tác nhân góp phần quan trọng.

Có nhiều tác nhân làm xuất hiện sớm rung thất và các loại rối loạn nhịp khác phụ thuộc hiện tượng vào lại sau khi bắt đầu có thiếu tưới máu cơ tim (xem lại chương 184). Hiện tượng tích lũy cục bộ ion hydro và tăng tỷ lệ kali ngoài tế bào/kali trong và hưng phấn tăng tiết adrenalin cục bộ có xu hướng chuyển điện thế tâm trương qua màng tế bào về số không, và gây ra khử cực bất thường, một quá trình có thể do các dòng calci hoặc do khử cực mà thiếu hụt ion natri. Loại khử cực này hình như góp phần làm chậm dẫn truyền cần cho sự xuất hiện sớm hiện tượng vào lại sau khi bắt đầu có thiếu máu cơ tim

Bảng 30-1. Các tình trạng dẫn tới trụy tim mạch và đột tử ở người lớn

Thiếu máu cơ tim sau vữa xơ động mạch vành (kể cả nhồi máu cơ tim)
Đau ngực kiểu Prinzmetal; co thắt động mạch vành.
Bệnh động mạch vành bẩm sinh (bao gồm động mạch vành xuất phát vị trí bất thường, dò động mạch - tĩnh mạch)
Tắc động mạch vành
Bệnh động mạch vành thứ phát không do vữa xơ động mạch (bao gồm phình động mạch trong bệnh Kawasaki)
Cầu nối cơ tim làm cản trở máu tưới cơ tim
Hội chứng Wolff-Parkinson-White
Kéo dài thời gian QT di truyền hoặc mắc phải (có hoặc không có điếc bẩm sinh)
Bệnh nút xoang nhĩ
Bloc nhĩ thất (hội chứng Stokes-Adams)
Bệnh thứ phát hệ dẫn truyền (ví dụ bệnh nhiễm tinh bột, bệnh sarcoid, ứ sắt, tắc mạch và xuất huyết do giảm tiểu cầu loạn dưỡng nhược cơ)
Ngộ độc thuốc hoặc đặc ứng (ví dụ: digitalin, quinidin)
Rối loạn điện giải (có thiếu hụt magiê và kali cơ tim)
Bệnh van tim, đặc biệt hẹp van động mạch chủ
Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
Viêm cơ tim
Bệnh cơ tim, đặc biệt phì đại vô căn dưới van động mạch
Theo chế độ tiêu thụ đạm lỏng, chế độ ăn kiêng có sửa đổi.
Ép tim
Sa van hai lá (nguyên nhân rất hiếm gặp của đột tử)
U tim
Phình động mạch chủ hoặc phình tách động mạch chủ
Tắc động mạch chủ phổi (cục máu đông tại chỗ hoặc từ nơi khác tới)
Tai biến mạch não, đặc biệt là xuất huyết não.

Một cơ chế nữa khiến hiện tượng vào lại sớm xảy ra sau khi thiếu máu cơ tim là tái kích thích ổ. Do thiếu oxy nên thời gian của điện thế hoạt động rút ngắn. Như vậy, trong thời kỳ tâm thu điện các tế bào trong vùng thiếu máu có thể được tái cực trước các tế bào vùng bên cạnh không bị thiếu máu. Sự chênh lệch giữa các điện thế qua màng này có thể gây ra tái cực không đồng đều ở các tế bào lân cận và do vậy góp phần vào loạn nhịp tim theo cơ chế vào lại. Các tác nhân đồng thời xuất hiện dược lý hoặc chuyển hóa cũng có thể khiến hiện tượng vào lại dễ xảy ra. Ví dụ quinidin có thể làm suy sụp tốc độ dẫn truyền một cách không cân xứng với tác dụng kéo dài thời gian trơ, do đó khiến loạn nhịp tim theo cơ chế vào lại sớm xảy ra sau khi có thiếu máu cơ tim.

Thời kỳ được gọi là dễ bị bất trắc, tương ứng với nhánh lên của sóng T, là thời điểm mà sự phân tán thời khoảng của độ trơ cơ tim lên tới tối đa nghĩa là lúc mà các nhịp tim do cơ chế vào lại có thể dễ xuất hiện nhất và kéo dài, rồi tái phát ở người nhồi máu cơ tim nặng, thời kỳ dễ bất trắc kéo dài và cường độ kích thích cần thiết để gây cơn nhịp nhanh tái phát hoặc rung thất lại giảm xuống. Sự phân tán thời khoảng của độ trơ có thể tăng lên tại các mô không thiếu máu khi nhịp tim chậm. Như vậy, nhịp chậm nhiều do giảm tính tự động của nút xoang hoặc do bloc nhĩ thất cấp ba có thể là đặc biệt nguy hiểm ở người có nhồi máu cơ tim cấp vì dễ gây ra hiện tượng vào lại.

Còn nhịp nhanh thất xảy ra quá 8 - 12 giờ sau cơn thiếu máu cơ tim phụ thuộc một phần vào các rối loạn tự động hoặc vào hoạt động của các sợi Purkinje được khởi động và có thể cả vào các sợi cơ tim nữa. Loại nhịp này tương tự nhịp nhanh thất, loại chậm thường xảy ra vào thời gian trong vòng từ vài giờ tới một ngày sau khi thắt động mạch vành trên vật thực nghiệm. Nói chung nhịp đó không chuyển thành rung thất hoặc một loại loạn nhịp nguy hiểm nào khác.

Điện thế tâm trương qua màng giảm do những thay đổi sinh hóa tại một vùng khi có thiếu máu cơ tim có thể góp phần vào rối loạn tính tự động qua việc gây thuận lợi cho hiện tượng khử cực liên tiếp tại các sợ Purkinje gây ra chỉ bởi một lần khử cực thôi. Catecholamin tạo thuận lợi cho các loạn nhịp chậm đó được lan rộng, nên việc kích thích tiết ra adrenalin tại một vùng có thể là một tác nhân quan trọng. Hiệu quả của thuốc chẹn giao cảm bêta trong điều trị một số trường hợp loạn nhịp và kết quả tương đối kém của một số thuốc kinh điển trong điều trị

loạn nhịp như lidocain ở những bệnh nhân có cường giao cảm là những biểu hiện trầm trọng của kích thích tiết ra adrenalin tại một vùng đối với tính tăng tự động dẫn truyền.

Vô tâm thu và/hoặc nhịp chậm nhiều ít thấy trong các nguyên nhân đột tử do vữa xơ động mạch vành. Những biểu hiện này có thể do tắc hoàn toàn động mạch vành phải và thường báo hiệu rằng hồi sức sẽ không kết quả. Thường đó là do trong nút xoang không còn phát ra xung động nữa, do bloc nhĩ - thất và do các chủ nhịp phụ không còn biểu hiện nữa. Đột tử mà trước đó có những biểu hiện trên thường là kết quả của một bệnh lan tỏa ở cơ tim ở phần lớn bệnh nhân hơn là do bản thân bloc nhĩ thất.

ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

NHẬN BIẾT CÁC ĐỐI TƯỢNG NHIỀU NGUY CƠ ĐỘT TỬ

Trong việc theo dõi điện tâm đồ ngoại trú hoặc thăm dò hàng loạt người để phát hiện các đối tượng có nhiều nguy cơ đột tử thì khó khăn thực to lớn, là vì trong diện này có khoảng trên một phần ba những người từ 35 tới 74 tuổi, và bởi vì ngoại tâm thu thất rất hay gặp và lại thay đổi nhiều từ ngày nay sang ngày khác trên cùng một người. Thuộc vào diện có nhiều nguy cơ nhất là: (1) bệnh nhân trước đây đã có lần bị rung thất nhưng không có nhồi máu cơ tim; (2) bệnh nhân có thiếu máu cơ tim và đã có những đợt nhịp nhanh thất; (3) bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim trong vòng 6 tháng, có nhiều ngoại tâm thu thất khi nghỉ ngơi loại sớm, hoặc nhiều ổ, hoặc cả khi hoạt động, hoặc khi bị xúc cảm, đặc biệt những người cũng có rối loạn nặng chức năng thất trái với tỷ lệ nhát bóp dưới 40 phần trăm, hoặc có suy tim rõ rệt; (4) bệnh nhân có khoảng QT kéo dài và có nhiều ngoại tâm thu, đặc biệt là những người trong tiền sử có ngất. Mặc dù xác định người có nguy cơ đột tử là việc rất quan trọng song việc lựa chọn mọi chế độ dự phòng biểu hiện còn khó khăn hơn và cho tới nay cũng chưa có biện pháp nào chứng tỏ thực sự là tốt cả. Đối với những người sống sót sau khi có nhịp nhanh thất kéo dài hoặc rung thất do kích thích thất bằng điện cực đưa vào thất và việc chọn một trị liệu dược lý dựa vào việc triệt tiêu sự hình thành loạn nhịp tim, có thể tiên đoán hiệu quả do của các trị liệu dược lý đặc hiệu nhằm ngăn ngừa hoặc làm cắt các cơn loạn nhịp nguy hiểm tái phát, đặc biệt là nhịp nhanh thất. Ngoài ra, trị liệu này xác định được bệnh nhân nào trơ với điều trị thông thường và giúp chọn lựa các đối tượng cần được điều trị bằng các liệu pháp mạnh mẽ như cho các thuốc để thử nghiệm, đặt máy chống rung tự động, hoặc phẫu thuật tim (chương 184)

TRỊ LIỆU DƯỢC LÝ

Điều trị bằng thuốc chống loạn nhịp với liều "điều trị" đã được coi là hiệu lực trong việc giải quyết nhịp nhanh thất tái phát và/hoặc rung thất ở người sống sót sau đột tử, nếu trong quá trình thử thuốc cấp diễn có thể đã thanh toán hoặc giảm được ngoại tâm thu thất thuộc các thể nặng (sớm hoặc kéo dài liên tiếp). Đối với những người sống sót sau đột tử có ngoại tâm thu nhiều và phức tạp xảy ra giữa các đợt nhịp nhanh thất và/hoặc rung thất (vào khoảng 30 phần trăm) thì việc điều trị dự phòng phải được thực hiện tùy theo từng trường hợp cụ thể, mà tiêu chuẩn hữu hiệu về dược lý làm cơ giải quyết được hay không loạn nhịp đã xảy ra trước đó. Liều lượng quy ước của procainamid loại kéo dài (30 - 50 mg/kg ngày) uống chia ra nhiều lần, cứ 6 giờ một lần) quynindin gluconat (15mg/kg/ngày uống chia liều nhỏ 6 giờ/lần) hoặc disopyramid (6 tới 10 mg/kg/ngày uống chia ra nhiều lần, 6 giờ một lần) có thể là hiệu nghiệm đối với việc thanh toán loạn nhịp. Liều lượng quinidin có thể tăng lên tới 3g/ngày nếu cần trừ phi xảy ra rối loạn tiêu hóa hoặc điện tim, biểu hiện của nhiễm độc. Amiodaron (một thuốc đang được thử nghiệm tại Hoa Kỳ) (5mg/kg tĩnh mạch trong 5 - 15 phút hoặc 300 - 88 mg/ngày uống có hoặc không có liều tấn công 1200 - 2000 mg/ngày dùng từng liều nhỏ trong 1 - 4 tuần) có tác dụng chống rung rất rõ rệt nhưng với tốc độ rất chậm mà tác dụng tối đa chỉ thấy được sau nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Có thể xuất hiện nhiễm độc cấp và mạn trong quá trình điều trị kéo dài (chương 184). Tuy amiodaron là một thứ thuốc có hiệu lực chống rung song chỉ nên dùng nếu các thứ thuốc ít độc hơn không có kết quả hoặc dùng xen kẽ mà thôi.

Đối với đa số bệnh nhân sống sót sau đột tử thì ngoài tâm thu thất xảy ra nhiều hoặc ở thể phức tạp chỉ xảy ra hãn hữu hoặc hoàn toàn không xảy ra giữa các đợt nhịp nhanh thất và/hoặc rung thất. Với những bệnh nhân này, việc lựa chọn một chế độ dự phòng thích hợp phải đựa vào kết quả thuận lợi của các chế độ đặc biệt đã được đánh giá dựa

vào các nghiệm pháp thăm dò điện sinh lý học qua đường thông tim, như đã mô tả ở chương 184. Theo dõi điện tâm đồ ngoại trú có hoặc không có nghiệm pháp gắng sức có thể là rất tốt để đánh giá kết quả điều trị , bởi vì sự hiểu biết không đầy đủ cơ chế bệnh sinh của đột tử khiến việc lựa chọn thuốc dự phòng một cách hợp lý trở nên khó khăn và một chế độ theo dõi giống nhau một cách định hình cũng không thể thực hiện được. Tuy vậy, do có biến đổi rõ rệt các loại loạn nhịp tự phát nhờ theo dõi ghi theo phương pháp Holter đặc hiệu cho từng người bệnh, nên nếu thấy ngoại tâm thu giảm đi rõ rệt (ít nhất 80 phần trăm trong 24 giờ) thì ta phải ghi nhận dữ kiện này trước khi nói rằng một chế độ điều trị đặc biệt nào đó đã có hiệu quả dược lý tốt. Ngay cả khi đã chứng minh được là có hiệu lực thì điều độ cũng không nhất thiết có ý nghĩa là sẽ dự phòng được tốt như vậy đối với rung thất nếu số bệnh nhân cần được điều trị đồng thời nhiều thứ thuốc. Do cơ chế điện sinh lý của rung thất và ngoại tâm thu có thể không giống nhau, nên ngay cả khi đã có đủ dữ kiện về việc loại bỏ được ngoại tâm thu rồi thì một điều ta rất mong muốn có, cũng chưa có thể tin chắc là đã dự phòng được đột tử .

Tỷ lệ tử vong do đột tử được giảm xuống theo nhiều công trình lựa chọn bệnh nhân một cách ngẫu nhiên, lấy ở những đối tượng sống sót sau nhồi máu cơ tim cấp theo phương án mù kép (double blind) trong đó có sử dụng các thuốc chẹn giao cảm bêta tuy kết quả điều trị loạn nhịp tim chưa được định lượng và cơ chế của sự bảo vệ khỏi tử vong cũng chưa xác được xác định song tỷ lệ đột tử đã giảm suống rõ rệt, lấy trong mức giảm chung tử vong, theo dõi trong nhiều năm ở những người sống sót sau nhồi máu cơ tim điều trị bằng thuốc chẹn giao cảm bêta, bắt đầu cho nhiều ngày sau khi nhồi máu.

Việc chậm trễ do người bệnh, do thầy thuốc và do hệ thống vận chuyển bệnh nhân và do tại phòng cấp cứu sau khi có nhồi máu cơ tim cấp là những cản trở đáng kể cho việc dự phòng đột tử. Thời gian trôi qua trung bình từ lúc bắt đầu có triệu chứng nhồi máu cấp tới khi vào viện là 3 - 5 giờ ở phần lớn các vùng tại Hoa Kỳ. Việc người bệnh không bệnh mình là nặng và việc luống lự không quyết đoán từ cả hai phía bệnh nhân và thày thuốc là yếu tố góp phần vao sự chậm chễ chung nay

CÁC TIẾP CẬN PHẪU THUẬT

Trong số những người sống sót sau đột tử và có loạn nhịp nặng tái phát được lựa chọn kỹ lưỡng mô tả ở chương 184, có thể có chỉ định phẫu thuật ở một số người, đặt máy chống rung tại tim có thể kéo dài được cuộc sống tuy máy đó phát điện ra gây khó chịu và tuy có nhiều bất tiện đáng kể ảnh hưởng không thích hợp về sinh lý do điện phát ra.

NHỮNG ĐÓNG GÓP CỦA CỘNG ĐỒNG Kinh nghiệm đã thu được ở Seattle, Washington, cho thấy muốn giải quyết tốt trên cơ sở cộng đồng vấn đề trụy tim mạch và đột tử, cần phát triển một hệ thống đáp ứng nhanh chóng và có hiệu quả đối với các loại cấp cứu này. Các thành phần quan trọng của hệ thống này bao gồm một trung tâm của toàn thành phố có số điện thoại qua đó toàn bộ hệ thống cấp cứu có thể được huy động, một nhóm nhân viên giúp y tế, ví dụ nhân viên cứu hỏa để có thể trả lời sau một thời gian ngắn (dưới 4 phút), và một số đông đảo người không có chuyên môn được huấn luyện các kỹ thuật hồi sức. Rõ ràng là thành công trong hồi sức tức thời và sống sót lâu dài hay không đều liên quan trực tiếp với công tác này được tiến hành sớm hay không sau khi có trụy mạnh. Các xe cấp cứu đặc biệt (đơn vị chăm sóc bệnh động mạch vành lưu động) có trang bị và có nhân viên thực hiện cấp cứu tim mạch có tác dụng làm giảm sự chậm trễ qua tác dụng nâng cao ý thức của cộng đồng nhân dân và thày thuốc về tính chất cấp bách của việc chăm sóc này. Một hệ thống như vậy có thể hữu hiệu, cứu được hơn 40 phần trăm bệnh nhân đã có trụy tim mạch - sự tham gia của những công dân được huấn luyện tốt trong một chương trình do cộng đồng về "cấp cứu tim mạch do người qua đường" có thể giúp công tác hồi sức có kết quả tốt, qua tỷ lệ đã tăng lên của những người được xuất viện trong số những bệnh nhân đã bị ngừng tim trước khi tới bệnh viện (30 - 35 phần trăm so với 10 - 15 phần trăm ở những trường hợp không có chương trình huấn luyện trên). Tỷ lệ sống sót lâu cũng tăng từ 50 phần trăm trong 2 năm tới 70 phần trăm hoặc hơn nữa, những người chủ trương huấn luyện người dân qua đường làm cấp cứu hiện đang thăm dò việc sử dụng các máy chống rung tại nhà được chế tạo để người không có chuyên môn cũng có thể cấp cứu mà công tác huấn luyện cần thiết cũng không phức tạp lắm.

GIÁO DỤC NGƯỜI BỆNH Một vấn đề rất quan trọng trong dự phòng đột tử là chỉ dẫn cho những người có khả năng mắc bệnh cách thức tìm đến điều trị khi có những triệu chứng của nhồi máu cơ tim. Chiến lược này bao gồm việc phổ biến cho người bệnh là tới ngay một hệ thống cấp cứu hữu hiệu không những là cấp bách mà còn là một yêu cầu của thầy thuốc đối với bệnh nhân nữa cho dù các triệu chứng bệnh xẩy ra vào ban ngày hay về đêm (chương 190). Quan điểm này cũng có nghĩa là nên chỉ dẫn cho người bệnh tới thẳng hệ thống cấp cứu mà không phải qua người thày thuốc nữa. Những gắng sức mà không có kiểm tra, ví dụ thể dục chạy chậm không nên thực hiện đối với người đã có thiếu máu cơ tim , và nên cấm đối với những người có nguy cơ đột tử, theo tiêu chuẩn đã nêu ở trên.

XỬ LÝ NGƯỜI BỆNH TRỤY TIM MẠCH ĐỘT NGỘT

Có thể ngừa được đột tử ngay cả khi đã có trụy tim mạch. Khi có trụy tim mạch đột ngột do loạn nhịp tim xảy ra ở bệnh nhân đang được theo dõi sát, thì mục tiêu trước mắt phải là tái lập nhịp tim hữu hiệu. Phải nhận biết được và xác định ngay là có trụy tuần hoàn. Các đặc điểm chính là (1) mất tri giác và có cơn giật; (2) mất mạch ngoại biên; (3) mất tiếng tim. Xoa bóp tim ngoài lồng ngực chỉ giúp tạo ra một cung lượng tim thấp, không quá 30 phần trăm ranh giới thấp của mức bình thường nên mục đích trước mắt phải là lập lại nhịp tim hữu hiệu được lâu dài, và nói chúng trụy tim mạch đột ngột phải được coi là do rung thất. Nếu bệnh nhân được khám trong vòng 1 phút sau khi trụy tim mạch thì ta không được mất thời gian để chuẩn bị cho thở oxy. Phải đập ngay vùng trước tim ("thumpversion") bởi vì động tác này có khi lại hữu hiệu và chỉ mất vài giây. Hiếm gặp là khi trụy tim mạch do nhịp nhanh thất và bệnh nhân lúc đó vẫn tỉnh , chỉ ho mạnh có khi làm cắt được cơn loạn nhịp nhanh. Nếu tuần hoàn không tái lập được ngay thì phải chống rung bằng điện ngay sau đó, không cần mất thời gian ghi điện tim bằng máy riêng biệt, vì máy chống rung xách tay đã có điện tim đi kèm mà điện lực là cực chống rung có thể giúp ích được. Công suất tối đa của một máy thông thường 320 W/giây thường đã đủ rồi, ngay cả cho người to béo, và ta nên dùng như vậy. Muốn có kết quả tốt hơn thì nên áp chặt các mặt điện cực và cho phóng thật nhanh để tranh thủ thời gian không cho thời gian rung thất kéo dài làm tăng đòi hỏi lượng điện cần cho khử rung. Các máy có điều chỉnh trở kháng tự động có nhiều hứa hẹn vì hạn chế được nguy hiểm do phóng điện có công suất lớn và lại tránh được tình trạng phóng điện thấp cho người bệnh mà trở kháng cao hơn điều ta tưởng . Nếu các động tác cấp cứu này không có kết quả, thì xoa bóp tim ngoài nồng ngực và phải tiến hành hồi sức tim phổi đồng thời phải làm khí đạo được thông suốt.

Nếu trụy tim mạch do vô tâm thu thì phải tạo nhịp tim xuyên thành ngực ngay. Tiêm vào tim epinephrin 5 - 10 ml dung dịch 1/10.000. Có thể thạo thuận lợi khi có nhịp thất chậm và không đủ hữu hiệu. Nếu các biện pháp ban đầu này thất bại mặc dù đã được thực hiện đúng kỹ thuật thì cần phải phục hồi chuyển hóa và theo dõi liên tục. Cần làm theo ba quy trình sau đây.

1. Xóa bóp tim ngoài lồng ngực

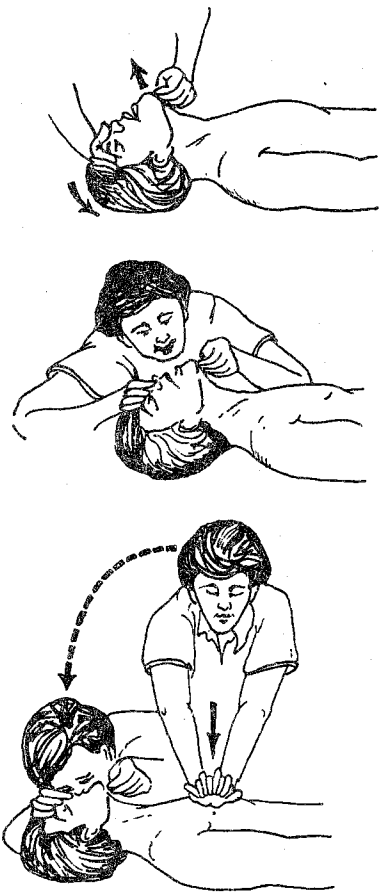
2. Điều chỉnh thăng bằngkiềm - toan, nhiều khi cần tiêm tĩnh mạch bicacbonat natri liều đầu là 1 mEq/kg, sau đó 10 tới 12 phút một lần nên tiêm thêm nửa liều nữa nếu cần, dựa vào xác định liên tục pH động mạch

3. Đánh giá và điều trị rối loạn điện giải phải cố gắng phục hồi nhịp tim nữa, càng sớm càng tốt, chắc chắn phải trong nhiều phút. Khi nhịp tim đã phục hồi nhưng lại nhanh chóng chuyển thành nhịp nhanh thất hoặc rung thất, cần phải tiêm ngay một lần lidocain 1mg/kg vào tĩnh mạch, sau đó tiếp tục nhỏ giọt với tốc độ tới 5mg/kg/giờ và tiếp tục sốc điện.

XOA BÓP TIM NGOÀI LỒNG NGỰC (Hình 30-1) Kouwenhoven và cộng sự đã đưa ra phương pháp xoa bóp tim ngoài lồng ngực nhằm tưới máu cho các nội tạng thiết yếu qua các động tác ấn ép đều đặn bằng tay lên lồng ngực. Vấn đề cơ bản là thực hiện đúng kỹ thuật ở tất cả các khâu. (1) Nếu không gọi được, không lay bệnh nhân dậy được, thì phải đặt ngửa trên một mặt phẳng cứng (một tấm gỗ thì tốt); (2) Đảm bảo thông suốt đường thở bằng liệu pháp như kéo cằm lên trên, đưa đầu người bệnh ngửa ra sau bằng cách đẩy mạnh vào trán trong khi làm động tác kéo hàm dưới ra phía trước bằng tay đã đặt dưới hàm; (3) Nếu trong vòng 5 giây không bắt được mạch cổ ta phải dùng gốc một bàn tay ấn ép lồng ngực vùng giữa xương ức mà bờ dưới vùng ấn ép phải cách mũi ức khoảng hai khoát ngón tay (để tránh làm nát gan) và bàn tay kia, các ngón khác khép chặt, đặt lên mu bàn tay ấn ép; (4) ấn ép lồng ngực sâu độ 3 - 5 cm tần số 1 giây một lần để có đủ thời gian đầy thất; (5) người cấp cứu phải đứng cao hơn thân người bệnh để có thể áp một lực khoảng 50 kg lực cần thiết, và khuỷu tay phải thẳng; (6) khi thả tay ra, thời gian chiếm 50 phần trăm chu chuyển ấn ép - Ấn ép đột ngột có thể tạo ra một sóng mạnh sờ được ở động mạch đùi hoặc động mạch cảnh, nhưng máu bóp đi không nhiều; (7) Không được ấn ép gián đoạn, dù chỉ một lúc, bởi vì cung lượng tin tăng và dồn lại trong 8 - 10 lần ấn ép đầu tiên, và chỉ chần ngừng lại chút ít thôi thì ảnh hưởng sẽ thi hại; (8) Phải giữ cho thông khí liên tục với nhịp khoảng 12/phút, và tình trạng thông khí được theo dõi qua phân tích khí trong máu động mạch. Nếu kết quả rõ rệt là không bình thường thì ta phải đặt nội khí quản nhanh không lâu quá 20 giây trong khi tạm tạm ngừng ấn ép lồng ngực.

Không thể tránh khỏi sự hạn chế máu tĩnh mạch trở về tim trong hồi sức ấn ép tim ngoài lồng ngực. Như vậy, chỉ số tim tối ưu có thể dự kiến được chỉ có 40 phần trăm ranh giới thấp bình thường, thấp hơn nhiều ở phần lớn bệnh nhân đã được cứu sống sau khi nhịp thất đã tự đập trở lại. Do đó, phục hồi nhanh chóng nhịp tim hữu hiệu là điều cốt yếu.

Có thể có một vài sửa đổi đối với kỹ thuật kinh điển hồi sức tim phổi được áp dụng trong tương lai gần đây. Nhằm (1) làm tăng áp lực trong lồng ngực trong khi ấn ép (áp lực dương tính khí đạo , thông khí và ấn ép đồng thời, buộc chặt bụng, ép vào cuối thì hít vào); (2) làm giảm áp lực trong lồng ngực



Hình 30-1. Hồi sức tim - phổi và ấn ép tim ngoài lồng ngực. Sơ đồ mô tả các bước tiến hành hồi sức khi chỉ có một người làm (sửa đổi từ tài liệu Standands and guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care . J. A. M.A 244; 453, 1980)

khi giãn (áp lực âm tính trong khí đạo ở thời kỳ này) và (3) làm giảm tình trạng suy sụp động mạch chủ và động mạch đại tuần hoàn trong khi ấn ép (tăng thể tích mạch và dùng quần có bơm khí để chống sốc). Một ứng dụng của các quan điểm này đã được thực hiện "hồi sức tĩnh mạch có gây ho", một kỹ thuật nhờ đó bệnh nhân còn tỉnh có thể giữ được cung lượng tim dù đang có rung thất, ít nhất trong từng quãng ngắn một nhờ ho nhịp nhàng, nhắc đi nhắc lại, làm áp lực trong lồng ngực tăng một cách nhịp nhàng tương đối ảnh hưởng của ấn ép. Do ảnh hưởng của cấp cứu tim phổi lên dòng máu, cần tiêm tĩnh mạch những thuốc cần thiết qua tĩnh mạch chi trên hoặc tĩnh mạch trung ương (không cho đường bẹn) và nên cho một lần hơn là nhỏ giọt liên tục. Có thể cho thuốc đẳng trương, pha vào dung dịch mặn rồi bơm vào ống nội khí quản, vì thuốc có thể hấp thu được qua tuần hoàn phế quản.

Ít khi có điện tim bình thường mà lại không có co bóp tim tốt (phân ly điện cơ học). Khi đó có thể tiêm vào tim ephedrin (5-10 ml dung dịch 1/10.000) hoặc calci gluconat (1g) để phục hồi chức năng co bóp. Có thể dùng calci clorua (10%) tiêm tĩnh mạch 5 - 7 mg/kg. Rung thất bền bỉ hoặc hay tái phát có thể đáp ứng với lidocain, 1mg/kg sau đó là 0,5mg/kg cách nhau 10 - 12 phút với liều tối đa là 225 mg. Procainamid 20mg 5 phút một lần, với tổng liều tối đa 1000 mg, sau đó là giỏ giọt tĩnh mạch 2-6 mg/phút hoặc bretylium tosylat 5 - 12 mg/kg, nhiều phút sau là 1 - 2 mg/kg phút giỏ giọt tĩnh mạch. Ngừng xoa bóp tim ngay khi sờ thấy mạch và đo được HA. Thái độ điều trị được vạch ra ở trên dựa vào những nhận xét sau đây 1) những thay đổi không hồi phục ở não thường xảy ra vào khoảng 4 phút sau khi trụy tuần hoàn; 2) với thời gian, khả năng phục hồi nhịp tim hữu hiệu kiệt lực hồi sức bệnh nhân giảm đi nhanh chóng; 3) 80 tới 90 phần trăm khả năng sống sót là ở bệnh nhân mới bị rung thất lần đầu, ví dụ như đang được thông tim, hoặc đang làm nghiệm pháp gắng sức, và được điều trị sớm, đúng cách; 4) tỷ lệ sống sót ở bệnh viện đa khoa thường thấp hơn nhiều, vào khoảng 20 phần trăm, một phần còn phụ thuộc bệnh đi kèm, hoặc bệnh chính đã gây ra tai biến; 5) tỷ lệ sống sót ở cộng đồng gần tới số không, trừ phi đã kiện toàn được hệ thống cấp cứu, có lẽ vì những chậm trễ không tránh được khi tiến hành điều trị và vì nhưng hạn chế về trang bị cũng như nhân viên và 6) xoa bóp tim ngoài lồng ngực chỉ giúp cung cấp một cung lượng tim có hạn chế. Khi rung thất xảy ra, sốc điện sớm là có khả năng thành công nhiều nhất. Như vậy, khi suy sụp tuần hoàn là hiện tượng đầu tiên xuất hiện, thì việc điều trị phải nhằm vào tái lập nhanh chóng nhịp tim hữu hiệu

CÁC BIẾN CHỨNG Xoa bóp tim ngoài lồng ngực không phải không có biến chứng đáng kể, bao gồm gẫy xương sườn, chảy máu màng ngoài tim và ép tim, chảy máu màng phổi, rách gan, tắc mạch do mỡ, và vỡ lách gây chảy máu, mất máu từ từ. Tuy vậy, với kỹ thuật đúng, các biến chứng kể trên sẽ giảm nhiều và nếu được khám đúng, có thể chẩn đoán ngay và thường là xử trí tốt. Thường khó quyết định khi nào ngừng hồi sức tim phổi. Nói chung, nếu không phục hồi được nhịp tim hữu hiệu và nếu đồng tử giãn cố định sau cấp cứu quá 30 phút thì không còn hy vọng hồi sức gì được nữa.

Mục 5. Các thay đổi chức năng dạ dày - ruột

31. CÁC BỆNH BIỂU HIỆN Ở MIỆNG

BỆNH LÝ Ở RĂNG VÀ CÁC MÔ THUỘC RĂNG

Sâu răng, nhiễm trùng mộng răng và quanh chân răng và các di chứng. Sâu răng, nguyên nhân chính của rụng răng cho tới lứa tuổi 40 là quá trình phá hủy từ từ các thành phần khoáng và hữu cơ của men răng và lớp dentin ở dưới đó do nhiễm khuẩn. Nhiều công trình nghiên cứu lâu dài đã chỉ rõ là việc cho fluor vào nước uống với nồng độ 1 ppm (part per million) sẽ làm giảm 50 tới 75% tỷ lệ sâu răng ở trẻ em. Có thể do có sự thay đổi ở các tinh thể men phát triển trong quá trình hình thành răng khiến cho men có khả năng tốt hơn chống việc acid làm tan.

Nếu tổn thương sâu răng không bị khống chế thì có thể có viêm tủy răng gây viêm cấp. Ở giai đoạn đầu của viêm tủy, có đau vừa phải khi răng tiếp xúc với nhiệt thay đổi, đặc biệt với nước lạnh. Khi tủy bị viêm nhiều hơn do sâu răng đã nặng thì nhiệt độ hoặc tư thế đầu thấp cũng có thể gây đau và đau kéo dài. Ở giai đoạn này tổn thương tủy răng không hồi phục nữa, và điều trị sẽ hoặc là nhổ răng hoặc là nạo kỹ hết khoang tủy và ống chân răng sau đó là tiệt trùng rồi lấp các khoang và ống đó bằng một chất liệu trơ (điều trị ống chân răng).

Nếu không chữa viêm tủy, nhiễm trùng sẽ lan ra quá phạm vi đỉnh của chân răng, đi vào dây chằng quanh răng làm đau khi ta nhai hoặc khi gõ vào răng. Biểu hiện phổ biến nhất của bệnh viêm quanh đỉnh răng là u hạt quanh đỉnh, một khối tổ chức hạt khu trú viêm lan tỏa từ từ xâm nhập vào xương hốc răng ở vùng lân cận. U hạt mạn tính quanh đỉnh có thể biểu hiện bằng những triệu chứng trên hoặc là không có triệu chứng báo hiệu gì hết. Nếu cứ để phát triển tự nhiên, u hạt quanh đỉnh có thể gây ra u nang quanh đỉnh hoặc áp xe quanh đỉnh - cả ba loại tổn thương này trên X quang có đặc điểm là không cản quang. Áp xe cấp quanh đỉnh có thể lan ra tới tủy xương bao quanh, và gây ra cốt tủy viêm. Thường gặp nhiều là áp xe chọc thủng vỏ ngoài và đi theo nơi kém đề kháng nhất, lan ra tới các khoảng tổ chức khác nhau, gây ra viêm tế bào và nhiễm khuẩn máu, hoặc vào khoang miệng, vào khoang hàm, hoặc qua da.

Các triệu chứng do viêm tế bào gây ra phụ thuộc vào tổ chức nào bị tổn thương. Ví dụ, viêm họng Ludwig xuất phát từ một răng hàm vùng góc xương hàm dưới, xâm nhập vùng dưới hàm và sau đó lan ra tới các khoảng dưới lưỡi và dưới hàm. Về lâm sàng, có phù nề sàn miệng, lưỡi bị đẩy cao lên, và nuốt, thở khó. Với phù nề kéo dài, có thể xuất hiện phù thanh quản đòi hỏi mở khí quản cấp cứu. Khi nhiễm khuẩn lan tới khoảng cạnh hầu có thể xuất hiện tắc tĩnh mạch xoang hang.

ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC YẾU TỐ TOÀN THÂN LÊN RĂNG Các yếu tố toàn thân xảy ra từ thời kỳ bào thai hoặc ở tuổi nhi đồng, vào lúc hình thành các thân răng, có thể ảnh hưởng tới sự phát triển và cấu trúc răng. Thiểu sản men răng của răng sữa và / hoặc răng xương biểu hiện qua những biến đổi từ các vệt trắng tới những khuyết tật lớn trên cấu trúc ở bề mặt thân răng, có thể do rối loạn chuyển hóa canxi và phospho như trong bệnh còi xương trơ với vitamin D, bệnh thiểu năng cận giáp trạng, viêm dạ dày - ruột và bệnh ỉa chảy mạn tính do không hấp thu được gluten (celiac dis ease). Dẻ thiếu tháng, hoặc sốt cao cũng có thể xảy ra thiểu sản men răng. Dùng tetracyclin vào nửa sau thời kỳ có thai, vào tuổi nhi đồng, cho tới 8 tuổi, vừa gây ra đổi màu vĩnh viễn đối với răng và vừa gây ra thiểu sản men răng. Dùng hàng ngày trên 1 mg 5 fluor có thể gây ra biến màu men răng (mottling). Các yếu tố tiền sản hình như có ảnh hưởng tới kích thước thân răng. Răng to hơn bình thường có liên quan tới bệnh ở người mẹ đái tháo đường, thiểu năng tuyến giáp và có liên quan tới thai to hơn bình thường. Răng nhỏ hơn bình thường trong hội chứng Down. Răng sữa rụng sớm thường là dấu hiệu đầu

tiên của bệnh thiếu phosphataza máu. Bệnh hệ thống có thể gây đau giống như bệnh tủy răng. Bệnh viêm xoang hàm thường có biểu hiện đau xương hàm, kể cả những nhạy cảm với nhiệt độ và gõ răng. Bệnh tim với cơn đau thắt ngực có thể đau lan lên hàm dưới.

BỆNH QUANH CHÂN RĂNG (NHA CHU VIÊM)

Ngoài tuổi ba mươi, bệnh phá hủy các tổ chức quanh chân răng (periodontitis) làm mất nhiều răng hơn cả bệnh sâu răng. Bệnh bắt đầu là viêm bờ lợi (gingivitis), lan dần tới xương ổ răng và dây chằng quanh chân răng. Sau đó xương ổ răng bị tiêu đi, khiến dây chằng quanh răng mất chỗ bám vào xương. Tình trạng tổ chức mềm bị cách ly khỏi mặt răng sẽ tạo ra các "túi" mà mặt trong rất dễ chảy máu khi ta chọc thăm dò hoặc chảy máu tự nhiên khi ta nhai. Đôi khi có mủ chảy ra từ bờ lợi ra ngoài, tình trạng mà trước đây có thuật ngữ đã cổ, gọi là pyorrhea (mủ lợi). Khi xương ổ răng tiếp tục bị hủy hoại, răng trong ổ sẽ bị lung lay. Khi các túi quanh chân răng phát triển sâu hơn, miệng túi có thể bị tắc, tạo điều kiện cho việc tạo thành ổ áp xe quanh chân răng. Tiên lượng đối với răng đã mất nhiều xương, đã bị lung lay nhiều, và có áp xe tái phát nhiều lần, thường là xấu và vô vọng, và thường chỉ điều trị bằng cách nhổ răng.

Các yếu tố môi trường quan trọng nhất liên quan tới bệnh này được coi là kém vệ sinh răng miệng làm tích tụ những khối vi khuẩn lớn mắt thường thấy được (các mảng vi khuẩn), làm xuất hiện sạn răng (mảng vi khuẩn bị đọng muối khoáng) và ổ thức ăn bị đọng lại. Bờ các hốc hàm răng quá lớn cũng có vai trò kích thích tại chỗ. Các chấn thương gây tắc, đặc biệt chấn thương do thói quen nghiến răng cũng có vai trò đó. Điều trị nhằm loại bỏ các yếu tố nói trên và duy trì môi trường sạch sẽ với vệ sinh răng miệng tốt. Người ta thấy là có mối liên quan giữa các loại và các mức độ viêm quanh răng với các nhóm vi khuẩn khác nhau có ở dưới lợi răng. Trong viêm chân răng nặng, người ta thấy chủ yếu là xoắn trùng và roi trùng.

Các tác nhân toàn thân được coi là có thể làm thay đổi sự đáp ứng của vật chủ đối với các yếu tố tại chỗ, nhưng bản chất của vấn đề này thì chưa rõ. Sự suy giảm chức năng của bạch cầu trung tính, như khả năng hóa hướng động và thực bào, có thể là yếu tố thuận lợi cho viêm quanh chân răng ở thanh thiếu niên, một loại viêm quanh chân răng đặc biệt ở chỗ mất xương sớm và nặng ở hốc chân răng, và tính chất gia đình của nó. Một nguyên nhân có thể quan trọng là tính chất của chủng Actinobacillus actinomycetemcomitans, thường phân lập được từ người bệnh bị viêm quanh chân răng, có chứa một độc tố leukotoxin, diệt một cách đặc hiệu bạch cầu đa nhân và một nhân ở người. Một chủng khác capnocytophaga, bị coi như gây ra bệnh viêm quanh chân răng, cũng được báo cáo là có liên quan với những thay đổi về hình thái và chức năng của bạch cầu trung tính. Mặt khác, những người thiếu IgA và không có gamma globulin trong máu thường ít có bệnh viêm quanh chân răng và sâu răng so với nhóm người có khả năng miễn dịch. Những bệnh nhân có hội chứng Down hình như đặc biệt dễ bị viêm quanh chân răng, và có thể bị mất xương vùng hốc răng, viêm răng nanh hàm dưới và các xương hàm số 1. Trong đái tháo đường mất bù có thể thấy viêm quanh chân răng nặng. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có những thay đổi đặc hiệu ở lợi răng do một số bệnh toàn thể. Ví dụ, trong thời kỳ thai nghén, lợi có thể bị phù và dễ bị mủn, và các nhú lợi giữa các thân răng có dạng quả mâm xôi. Đôi khi, một khối giống khối u có thể phát triển tại vùng giữa các thân răng; tình trạng này thường thoái triển sau khi đẻ. Các thuốc chống thụ thai bằng đường uống có thể gây viêm lợi. Thuốc chữa động kinh phenytoin (Dilantin) thường gây xơ lợi phì đại phủ lên thân răng, gây cản trở cho động tác nhai, và làm mất thẩm mỹ nghiêm trọng. Trong bệnh u xơ vô căn có tính chất gia đình cũng có bệnh cảnh tương tự, tuy với tính chất lan tỏa toàn thể hơn. Có thể đây là một bệnh di truyền.

Có một bệnh tương đối hay gặp ở lợi thường gặp ở người trẻ đó là viêm lợi loét hoại tử cấp (nhiễm trùng Vincent, bệnh viêm miệng ở hầm hố). Đặc điểm của bệnh là viêm đau lợi, chảy máu lợi khi ấn vào, và hoại tử loét núm hoặc bờ lợi. Lâm sàng cho thấy có yếu tố tâm thần - cơ thể trong nguyên nhân của bệnh này. Nhiễm trùng Vincent khác viêm phòng lợi - miệng cấp, một nguyên nhân rất hay chẩn đoán sai, ở chỗ rất ít khi có sốt hoặc mệt mỏi, và bệnh nhân đáp ứng nhanh với penicilin hoặc kháng sinh có phổ rộng.

Ta cần phải lưu ý là các tổn thương nhiễm trùng ở quanh chân răng sẽ là nguồn nhiễm trùng lây lan

ra các nơi khác. Người ta đã có thể gây ra vấng khuẩn huyết bằng cách xoa lên lợi bị viêm hoặc dùng một bộ phận gây kích thích miệng, cũng như bằng cách nhổ răng. Do hay gặp viêm nội tâm mạc nhiễm trùng xảy ra sau khi nhổ răng nên người ta cho kháng sinh dự phòng ở bệnh nhân chữa răng có tiền sử thấp khớp cấp hoặc có biểu hiện bệnh van tim. Bệnh nhân chữa răng có van hoặc khớp nhân tạo cũng phải được dự phòng như vậy. Người ta không thấy sự cần thiết phải nhổ răng lành để dự phòng đối với bệnh nhân bị bệnh tăng bạch cầu.

BỆNH NIÊM MẠC MIỆNG VÀ LƯỠI

RỐI LOẠN VỀ MÁU Những biểu hiện ở miệng thường gặp trong tất cả các thể bệnh tăng bạch cầu dù là cấp hay mạn tính, đặc biệt là trong tăng bạch cầu đơn nhân. Chúng bao gồm chảy máu khu trú ở lợi, phù lợi và hoại tử. Có thể thấy chấm chảy máu và loét niêm mạc miệng, môi, niêm mạc vòm họng, họng và amiđan trong bệnh giảm bạch cầu hạt. Trong bệnh giảm tiểu cầu, ta có thể quan sát được nhiều chấm chảy máu, mảng chảy máu, và chảy máu lợi. Niêm mạc ổ miệng, bao gồm cả các gai lưỡi bị teo lại trong hội chứng Plummer - Vinson (Xem các chương 32 và 234). Kết quả là lưỡi bị đỏ, nhẵn và đau, bệnh nhân khó nuốt. Đáng chú ý là có tình trạng niêm mạc bị teo do có xu hướng dễ bị ung thư hóa. Các triệu chứng ở miệng trong bệnh thiếu máu ác tính (do thiếu vitamin B12) cũng tương tự (xem chương 285). Loét, viêm niêm mạc, khô nước bọt và nhiễm khuẩn (vi khuẩn hoặc nấm) tương đối hay gặp trong các biến chứng miệng trong các bệnh nhân được hóa trị liệu và/ hoặc quang tuyến trị liệu ung thư nên không có liên quan tới đầu hoặc cổ.

THIẾU VITAMIN Ảnh hưởng lên miệng của thiếu vitamin nhóm B bao gồm trước hết các mô mềm, gây đỏ và loét niêm mạc miệng và lưỡi phù, rát bỏng lưỡi và nứt kẽ môi (angular cheilosis). Thiếu nặng vitamin C (bệnh scorbut) biểu hiện bằng các chấm chảy máu ở niêm mạc miệng, phù, loét, cháy máu lợi, và rụng răng.

TÌNH TRẠNG XẠM (xem bảng 31-1). Những điểm hoặc đám không đồng đều có sắc tố nâu lan tỏa ở khắp niêm mạc miệng, có thể là dấu hiệu ban đầu của bệnh Addison. Xạm trong hội chứng Peutz-Jeghers có thể chẩn đoán phân biệt được do các vết xạm đó sắp xếp một cách đặc biệt quanh môi, mắt, và lỗ mũi, cũng như sự phân bố của chúng trong miệng. Nhiễm độc chì và bismuth đều có biểu hiện bởi một đường thẫm dọc theo bờ lợi, đặc biệt đối với người không giữ vệ sinh răng miệng tốt. Nhiễm độc bismuth cũng có thể gây ra những đám sắc tố ở nơi khác trong niêm mạc miệng.

NHIỄM KHUẨN (xem bảng 31-2 và 31-3).

CÁC BỆNH DA LIỄU (xem các bảng 31-2 và 31-3 và các chương 47 tới 52).

NHỮNG THAY ĐỔI Ở LƯỠI (xem bảng 31-4).

HƠI THỞ HÔI Hơi thở hôi có mùi đặc biệt khó chịu (halitosis) có thể gặp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn vùng hô hấp trên, đặc biệt là trong giãn phế nang và áp xe phổi. Mùi hôi này còn gặp trong nhiễm khuẩn miệng, lợi, hoặc sâu răng nặng. Ở một số người nghiện thuốc lá nặng cũng có mùi hôi này. Đôi khi ở cả một số người khỏe mạnh cũng có mùi hôi không rõ nguyên nhân. Các nguyên nhân đầu tiên ở miệng của mùi hôi này là tình trạng viêm các túi quanh chân răng và tình trạng trắng phần sau của lưỡi. Hơi thở có mùi cá có ở bệnh nhân suy gan (fetor - hepaticus), mùi amoniac hay là mùi nước tiểu gặp trong bệnh tăng đạm huyết, và mùi thơm của trái cây là đặc trưng của tình trạng toan máu do đái tháo đường.

CÁC BỆNH CỦA TUYẾN NƯỚC BỌT

Tình trạng bệnh lý của tuyến nước bọt bao gồm quai bị (chương 141), bệnh Mikulicz, hội chứng Sjogren (chương 266), và bệnh sacoit (sarcoidosis). Viêm các tuyến nước bọt (sialadenitis) thường có sỏi tuyến nước bọt (sialolithiasis) ở trong ống của các tuyến nước bọt lớn. Tiền sử kinh điển đau, phù nề tuyến nước bọt khi ăn là do tắc bán cầu phần đường dẫn nước bọt bởi sỏi. Có thể xác định được sỏi bằng động tác sờ hoặc bằng X quang có hoặc không có brôm cản quang (sialography). Viêm tuyến mang tai cấp hoặc tái phát có hoặc không có mầm bệnh, có thể xảy ra ở trẻ em và có biểu hiện phù nề đột ngột toàn bộ tuyến hoặc một bên mặt, kèm theo là viêm mủ ống Stensen.

Chứng khô miệng (xerostomia) là do rối loạn chức năng tuyến nước bọt, và có thể tạm thời hoặc vĩnh viễn. Trong số những nguyên nhân gây khô miệng tạm thời có các tác nhân xúc cảm (ví dụ sợ hãi), nhiễm trùng tuyến nước bọt, và sử dụng các loại thuốc như atropin, kháng vitamin hoặc các loại chống suy nhược thần kinh loại 3 vòng, và các

Bảng 31-1. Các tổn thương có sắc tố ở niêm mạc miệng

BỆNH	VỊ TRÍ THƯỜNG GẶP	DẤU HIỆU LÂM SÀNG	TIẾN TRIỂN
Lưỡi đen, ráp	Lưng lưỡi	Nhú lưỡi dạng dây kéo dài , có màu nâu hoặc xẫm	Kéo dài nhưng có thể tự mất
Nhiễm sắc tố kim loại nặng (Bis, Hg, Chì)	Kẽ lợi	Đường mảnh xanh đen dọc theo kẽ lợi do trước đây điều trị giang mai bằng bismuth hay thủy ngân hoặc do ngộ độc chì	Kéo dài,
Uống thuốc (an thần, thuốc chống thụ thai, thuốc chống sốt rét)	Bất kỳ chỗ nào của miệng	Các vùng sắc tố nâu, đen, xám	Biến mất nếu ngừng thuốc
Xăm mình bằng amalgam	Nếp gấp lợi và niêm mạc miệng	Các vùng sắc tố nhỏ xanh-đen do lắng đọng các phân tử amalgam trong các mô mềm; có thể thấy rõ nếu chụp rơnghen	Tồn tại vĩnh viễn
Bệnh Fordyce	Niêm mạc mồm và môi	Tích tụ nhiều chấm vàng nhỏ ngay dưới bề mặt niêm mạc, không có triệu chứng chủ quan	Tồn tại vĩnh viễn mà không có thay đổi gì
Bệnh Addison	Bất cứ vùng nào ở mồm song phần lớn trên niêm mạc mồm	Đám hoặc nốt sắc tố xanh đen hoặc nâu đen xuất hiện sớm tiếp theo là sắc tố lan tỏa trên da; các triệu chứng khác của suy thượng thận	Bệnh có thể kiểm soát được bằng liệu pháp corticoid
Hội chứng Peutz-Jeghers	Bất cứ vùng nào trong mồm	Những điểm nâu đen ở môi, niêm mạc mồm và vòm hầu với phân bố đặc thù sắc tố chung quanh môi, mũi, mắt, và bàn tay; đồng thời có bệnh polyp ruột	Thường tồn tồn tại vĩnh viễn
U hắc tố ác tính	Bất cứ vùng nào ở mồm	Có dạng tổn thương gồ lên, không đau, nâu đen hoặc có thể không có hắc tố, có thể loét và nhiễm trùng	Di căn sớm dẫn tới tử vong

Bảng 31-2. Các tổn thương loại mụn nước hoặc tổn thương loét của niêm mạc mồm

BỆNH	VỊ TRÍ THƯỜNG GẶP	DẤU HIỆU LÂM SÀNG	TIẾN TRIỂN
CÁC BỆNH DO VIRUS			
Viêm lợi-miệng cấp do herpes (herpes đơn, typ I)	Môi và niêm mạc mồm	Các túi nước ở môi vỡ và đóng vảy, và các túi nước trong mồm loét nhanh; cực kỳ đau khi ấn vào; viêm lợi cấp, sốt, khó chịu, hơi thở hôi, và sưng hạch cổ xuất hiện trước hết ở trẻ còn bú và trẻ em	Khỏi tự nhiên trong vòng 10-14 ngày trừ phi có nhiễm trùng thứ phát
Viêm môi do herpes tái phát	Nơi tiếp giáp da-niêm mạc của môi	Nổi các nhóm mụn nước có thể tụ lại với nhau, rồi vỡ và đóng vảy, chạm vào đau, ăn gia vị cũng xót	Kéo dài chừng 1 tuần, song bệnh có thể kéo dài nếu bội nhiễm
Herpangina (Virus Coxsackie A; có thể do Coxsackie B và virus ECHO)	Mồm, họng và bộ phận sinh dục	Sốt đột ngột, đau họng, xuất hiện các mụn nước hầu họng thường ở trẻ em dưới 4 tuổi, trong các tháng hè; mụn nước ở họng lan tỏa (1-2mm), trắng xám chung quanh có quầng đỏ; mụn nước căng ra và loét	Giai đoạn ủ bệnh 2-9 ngày; sốt 1-4 ngày, khỏi không di chứng
Herpes tiên phát, typ 2	Mồm, họng hầu và bộ phận sinh dục	Các mụn nước to, đau, ẩn dưới vùng ban đỏ; hạch cổ phía trước to ra	Kéo dài nhiều tuần, có thể tái phát
Bệnh bàn tay, bàn chân và mồm (virus Coxsackie typ A)	Niêm mạc mồm, họng, mu tay và gót chân	Sốt, khó chịu, nhức đầu kèm mụn nước ở họng rồi đau và loét nông	Thời kỳ ủ bệnh 2-18 ngày, lành tự nhiên trong 2-4 tuần
Thủy đậu	Lợi và niêm mạc mồm	Thương tổn da có thể kèm mụn nước nhỏ ở niêm mạc mồm, vỡ rồi tạo thành ổ loét nông; có thể tụ thành phỏng nước lớn và loét; toàn bộ niêm mạc có thể nổi đỏ	Tự khỏi trong 2 tuần
Herpes zoster	Má, lưỡi, lợi hoặc hầu	Nổi mụn nước một bên rồi thành vết loét theo một đường thẳng dọc theo sự phân bố cảm giác của dây thần kinh tam thoa	Lành dần dần và không để lại sẹo
Nhiễm trùng tăng bạch cầu đơn nhân	Niêm mạc mồm	Mệt mỏi, đau họng, khó chịu, sốt nhẹ và sưng hạch cổ; có nhiều ổ loét xuất hiện nhiều ngày trước khi sưng hạch; chảy máu lợi và nhiều chấm máu tại nơi tiếp giáp của vòm hầu cứng và mềm	Thương tổn ở mồm mất đi trong thời kỳ lại sức

Một hoặc nhiều thương tổn nhú, bề mặt dày lên, trắng, sừng hóa chứa nhiều điểm nhọn	Thương tổn to nhanh và lan rộng
Lợi đau, chảy máu có hoại tử và loét đặc trưng của nhú lợi và rìa kèm sưng hạch bạch huyết và hơi thở hôi	Mô tiếp tục bị phá hủy rồi lui bệnh, song có thể tái phát
U hạt ở hầu, hàm, và xương mặt; răng của kiểu Hutchinson, răng hàm màu dâu chín, viêm lưỡi, mảng niêm mạc và nứt mép	Biến dạng răng vĩnh viễn không hồi phục
Sẩn nhỏ to nhanh thành một ổ loét rộng không đau, có bờ cứng; sưng hạch lympho một bên; săng và hạch lympho chứa xoắn khuẩn; tét huyết thanh dương tính từ tuần lễ thứ 3-4	Săng lành trong 1-2 tháng, tiếp theo là giang mai kỳ hai trong 6-8 tuần
Thương tổn dát-sẩn ở niêm mạc mờm, đường kính chừng 5-10 mm, loét ở giữa có phủ một màng xám; dát sẩn xuất hiện trên đủ loại bề mặt niêm mạc và da kèm sốt, khó chịu và đau họng	Thương tổn có thể tồn tại nhiều tuần đến 1 năm
Thâm nhiễm u hạt ở hầu hoặc lưỡi tiếp theo là loét và xơ hóa; teo nhú lưỡi có thể tạo ra lưỡi trọc đặc trưng và viêm lợi	Gôm có thể phá hủy hầu làm thủng hoàn toàn
Các triệu chứng sớm nhất là cảm giác rát, hoặc ngứa, khô hoặc nóng ở mờm tiếp theo là đau cấp diễn lúc ăn hay nói; hạnh nhân và họng phần lớn bị tổn thương; mô mờm có thể bị viêm lan tỏa hoặc loét; nước bọt tăng độ nhớt và có mùi thối; sưng hạch dưới hàm kèm sốt trong các trường hợp nặng	Thương tổn kết thúc nếu dùng liệu pháp kháng sinh thích đáng
Một ổ loét đơn độc không đều trên phủ một lớp dịch rỉ tồn tại; bờ ổ loét không xác định và cứng	Thương tổn có thể dai dẳng

Hạt cơm	Bất cứ nơi nào trên da, và niêm mạc mồm, nhất là lưỡi và tiền đình

BỆNH DO VI KHUẨN HOẶC NẤM

Viêm lợi loét hoại tử cấp (nhiễm trùng Vincent)	Lợi
Giang mai trước khi đẻ (bẩm sinh)	Hầu, xương hàm, lưỡi và răng
Giang mai kỳ đầu (săng)	Thương tổn xuất hiện nơi vi khuẩn xâm nhập cơ thể; có thể ở môi, lưỡi hoặc vùng hạnh nhân
Giang mai thời kỳ hai	Niêm mạc mồm thường có các mảng loét, chủ yếu ở hầu song cũng có thể ở mép
Giang mai thời kỳ ba	Hầu và lưỡi
Lậu	Tổn thương có thể xuất hiện ở mồm nơi nhiễm qua da hoặc thứ phát theo đường máu từ một ổ nguyên phát nào đó
Lao	Lưỡi, vùng hạnh nhân và phần hầu mềm

Bệnh nhiễm nấm actinomyces vùng cổ-mặt	Sưng ở vùng mặt, cổ và sàn miệng	Nhiễm trùng có thể do nhổ răng, gãy hàm hoặc mọc răng hàm, thể cấp diễn giống các ap-xemủng mủ cấp tính, song chứa các "hạt sunfua" vàng (là những sợi nấm Gram dương).	Thể cấp diễn có thể kéo dài vài tuần; thể mạn tính kéo dài hàng tháng hoặc hàng năm; tiên lượng tốt, actinomyces đáp ứng tốt đối với các kháng sinh (tetracy-clin hoặc penicilin) song không đáp ứng với các thuốc chống nấm.
Bệnh do histoplasma	Bất cứ nơi nào trong mồm nhất là lưỡi, lợi hoặc hầu.	Nhiều cục nhỏ có thể loét ra; có thể nói khàn hoặc khó nuốt vì có thương tổn ở thanh quản thường có kèm sốt và khó chịu	Có thể chết
CÁC BỆNH NGOÀI DA			
Dạng pemphigut màng niêm mạc	Hay thấy nhất là màng niêm mạc khoang miệng, song cũng có thể ở mắt, niệu đạo, âm đạo và ruột thẳng.	Các mụn nước sẹp đau, trắng xám hoặc phỏng nước chung quanh là vùng ban đỏ; các thương tổn ở lợi bong ra để lại các diện loét	Kéo dài có từng đợt bệnh lui và bệnh vượng phát; ở các vị trí khác thì xuất hiện chậm; corticoidcó thể kiềm chế được những ca nặng
Ban đỏ nhiều dạng (hội chứng Stevens-Johnson)	Hay thấy nhất ở niêm mạc mồm và da bàn tay, chân	Bọng nước trong khoang miệng vỡ ra chung quanh là một vùng viêm; môi có thể có các vảy chảy máu; "đồng tử", hoặc thương tổn "mục tiêu" trên da là thương tổn đặc hiệu; người bệnh có thể có các dấu hiệu nhiễm độc nặng	Khởi phát rất nhanh; bệnh có thể kéo dài 1-2 tuần; có thể tử vong
Pemphigut thông thường	Niêm mạc mồm và da	Bọng nước vỡ và diện loét ở mồm; phần lớn ở người lớn có tuổi	Bọng nước tái phát nhiều lần; nhiễm độc có thể đưa đến suy mòn, nhiễm trùng và chết trong 2 năm

BỆNH UNG THƯ

Carcinom tế bào bong	Bất cứ chỗ nào trong mồm, phần lớn ở môi dưới, lưỡi và sàn miệng	Ổ loét có bờ rắn; không thể lành được, đau không đáng kể; thương tổn có chiều hướng xuất hiện tại các vùng bạch sản hoặc ở lưỡi nhẵn hoặc teo	Xâm chiếm và phá hủy các mô nằm ở dưới hoặc có thể di căn tới các hạch vùng đó
Bạch cầu cấp	Lợi	Lợi sưng và có ổ loét nông tiếp theo là tăng sản, lợi kèm hoại tử và xuất huyết rộng; các ổ loét sâu có thể xuất hiện ở một nơi khác trên niêm mạc bị nhiễm trùng thứ phát.	Không chữa được
U lympho	Lợi, hầu và vùng hạnh nhân	Diện gồ lên, loét tăng sản nhanh, giống một thương tổn viêm chấn thương; sưng các hạch lympho vùng đó.	Không chữa được
Các u di căn	Sâu trong xương hàm, thường ở vùng răng hàm của xương hàm dưới	Có thể xuất phát từ carcinom một cơ quan ở xa, như vú, phổi, thận; thương tổn tiến triển có thể lan rộng và phá hủy xương, lan tới răng, liên quan đến dây thần kinh nang dưới, gây đau và tê cóng môi dưới.	Không chữa được

CÁC BỆNH KHÁC

Viêm mồm aphtơ hồi quy	Bất cứ nơi nào của niêm mạc mồm	Các ổ loét đơn độc hoặc tụ thành đám, đau bờ ban đỏ chung quanh, thấy bất cứ chỗ nào trên niêm mạc, thương tổn có thể có đường kính 1-15 mm	Thương tổn lành trong 1-2 tuần song tái phát hàng tháng hay nhiều lần trong năm. Bôi corticoid tại chỗ làm mất triệu chứng ở những ca nhẹ. Liệu pháp corticoid toàn thân dành cho những ca nặng. Uống dung dịch treo tetracyclin có thể làm giảm các ổ loét nặng
Hội chứng Behçet	Niêm mạc mồm, mắt, và bộ phận sinh dục	Nhiều ổ loét giống aphtơ ở mồm; những thay đổi viêm nhãn cầu và loét ở bộ phận sinh dục	Loét có thể tồn tại nhiều tuần và lành không để lại sẹo
Loét do chấn thương	Bất cứ chỗ nào trong	Thương tổn loét kín đáo khu trú có bờ đỏ, do vô ý cắn	Thương tổn thường lành trong

	niêm mạc mềm; bộ răng giả thường gây ra các ổ loét ở tiền đình	phải niêm mạc, do một dị vật cắm vào hoặc do kích ứng mạn tính bởi bộ răng giả	7-10 ngày nếu trừ bỏ yếu tố gây kích ứng trừ phi có nhiễm trùng thứ phát

Bảng 31-3. Các thương tổn trắng của niêm mạc miệng

BỆNH	VỊ TRÍ THƯỜNG GẶP	DẤU HIỆU LÂM SÀNG	TIẾN TRIỂN
Dày niêm mạc mềm	Bất cứ chỗ nào của mềm	Thương tổn trắng gồ lên do tăng sừng hóa và dày lên của niêm mạc mềm, thứ phát do kích ứng mạn tính	Loại trừ tác nhân gây kích ứng, sẽ khỏi trong 2-3 tuần
Bạch sản	Bất cứ chỗ nào của mềm	Màng trắng gồ lên có bờ rất rõ; trong các trường hợp nặng hơn thì thương tổn cứng và sần sùi, có thể nứt và chợt; lúc đầu không thấy đau	Có thể tự mất đi
Liken phẳng	Bất cứ chỗ nào trong mềm nhưng phần lớn ở niêm mạc mềm	Biểu hiện thương tổn thay đổi do sắp xếp các sần trắng xám tụ lại với nhau; hay gặp nhất là hình thái một mạng lưới; thương tổn ở mềm có thể xuất hiện trước thương tổn da; thương tổn dạng liken có thể do cảm ứng thuốc	Có thể lành tự nhiên
Nhiễm nấm	Bất cứ chỗ nào ở mềm	Các mảng trắng như crem đông lại nếu lấy đi có thể gây chảy máu; thấy ở trẻ con còn bú ốm yếu, người già suy nhược, người bệnh dùng kháng sinh phổ rộng, liều cao, hoặc người bệnh bị suy giảm miễn dịch mắc phải (SIDA)	Đáp ứng thuận lợi với liệu pháp chống nấm sau khi sửa chữa các nguyên nhân tố bẩm
Bỏng do hóa chất	Bất cứ chỗ nào của mềm	Vảy trắng do hoại tử biểu mô và mô liên kết phía dưới do tiếp xúc với các tác nhân (ví dụ aspirin) bôi tại chỗ hoặc dùng natri perborat hay hydro peroxyd không pha loãng để làm sạch mềm; lấy vảy đi sẽ để lại một diện thô, đau.	Thương tổn lành trong nhiều tuần nếu không có nhiễm trùng thứ phát

phenothiazin. Chiếu xạ vùng có thể gây ra khô miệng kéo dài hơn, do tuyến bị teo. Tình trạng khô tương tự có thể gặp trong hội chứng Sjogren. Khô miệng có thể dễ gây ra sâu răng, đặc biệt nếu có mút kẹo ngọt nhằm mục đích kích thích tiết nước bọt. Các triệu chứng khác bao gồm rối loạn vị giác, khó nói hoặc nuốt, và viêm niêm mạc miệng. Rối loạn vị giác (dysgeusia) cũng có thể do các bệnh ở hệ thần kinh trung ương hoặc do chấn thương. Ở những người nghiện ma túy và nghiện rượu có thể thấy sâu nhiều răng, đặc biệt vùng gần bờ lợi răng, có thể do khô miệng và thiếu vệ sinh răng miệng. Sâu răng do khô miệng có thể phòng ngừa hoặc chặn đứng nhờ bôi hàng ngày tại chỗ sodium fluorid 1%. Có thể chữa các biến chứng ở các mô mềm bằng nước bọt nhân tạo hoặc cho uống pilocarpin. Các khối u lành hoặc ác có thể xuất hiện tại tuyến nước bọt lớn hoặc nhỏ. Khối u hỗn hợp lành tính chiếm đại đa số các khối u tuyến nước bọt và có tỷ lệ tái phát tương đối cao. Các u ác tính của tuyến mang tai có thể ảnh hưởng tới dây thần kinh mặt.

UNG THƯ MIỆNG

Ung thư miệng chiếm hơn 5% của tất cả các loại ung thư. Carcinom tế bào bong là loại ung thư miệng phổ biến nhất chiếm khoảng 90 tới 95% các loại ung thư miệng. Phần lớn các loại u này xuất hiện ở môi, trước hết là ở môi dưới, nhiều hơn là ở trong miệng. Vào khoảng một nửa các khối u trong miệng là ở lưỡi, trước hết là ở 2/3 sau và bờ bên. Tác nhân chủ yếu gây ung thư môi hình như là tiếp xúc với ánh sáng mặt trời mạnh. Các tác nhân tạo thuận cho ung thư tuyến trong miệng dễ xuất hiện bao gồm thuốc lá (thường dưới dạng xì gà, píp, hoặc nhúm thuốc lào đặt ở nếp gấp niêm mạc miệng), uống quá nhiều rượu, viêm lưỡi giang mai, và hội chứng teo niêm mạc Plummer - Vinson. Mặc dù đã có nhiều báo cáo về carcinom ở lưỡi bên cạnh một cái răng nhọn hoặc răng giả, các nghiên cứu trên súc vật có kích thích mạn tính, cũng như các nghiên cứu về dịch tễ học, làm người ta nghi ngờ về mối liên quan có vẻ như có thực này. Tổn thương tiền ung thư thường gặp nhất trong miệng là mảng trắng (leukoplakia) xuất hiện trên niêm mạc mà tổ chức học cho thấy quá sừng hóa, mất ranh giới tế bào, và loạn sản sừng.

Bạch sản cục có khả năng chuyển dạng ác tính mạnh hơn bạch sản đồng nhất. Bằng chứng mới đây gợi ra rằng thương tổn không triệu chứng dạng đỏ như nhung (tạo hồng cầu) của sàn miệng, mặt bụng - bên của lưỡi hoặc phức hợp phần mềm của hầu với cột trụ trước chắc là dễ bị carcinom tại chỗ hay carcinom xâm lấn hơn là thương tổn trắng. *Hết thảy mọi thương tổn loét mạn tính không lành nội trong 1-2 tuần phải được xem là có tiềm năng ác tính* và phải được sinh thiết để có chẩn đoán dứt khoát. Điều đáng chú ý là trong giai đoạn đầu, các carcinom dạng biểu mô bên trong mồm ít khi đau, ngược lại với các thương tổn viêm có biểu hiện tương tự.

Tiên lượng người bệnh có carcinom ở môi thường tốt là vì các u ác tính này được nhận biết sớm hơn và rõ ràng là di căn muộn hơn. Người bệnh có carcinom lưỡi thì tiên lượng xấu hơn, nhất là u xuất hiện ở phần sau lưỡi. Carcinom trong mồm có thể bành trướng bằng cách xâm lấn trực tiếp xương phần dưới. Tùy theo vị trí của nguồn gốc carcinom trong mồm, di căn thường lan tới các hạch lympho dưới hàm hoặc cổ. Chết có thể xảy ra do ung thư phía trên xương đòn tái phát và không thể kiểm soát được; do bệnh di căn ra ngoài vùng cổ; do các biến chứng điều trị; hoặc do một ung thư nguyên phát thứ hai thường ở trong khoang miệng hoặc phần trên đường dạ dày - ruột hoặc đường hô hấp. Các u di căn tới xương hàm có thể bắt nguồn từ carcinom phổi, vú, thận hoặc đường dạ dày - ruột.

CÁC RỐI LOẠN THẦN KINH

Một số rối loạn thần kinh có một hậu quả trực tiếp đến các cấu trúc của mồm và gần mồm. *Đau dây thần kinh tam thoa* (tic đau) là một ví dụ về hội chứng có dính líu đến dây thần kinh tam thoa. Điểm đặc trưng của hội chứng này là đau một bên mặt, đau như xé cực kỳ nặng, đau tự nhiên hoặc do ấn vào một "vùng phát động" trên mặt (xem chương 352). Trong một số trường hợp đau dây thần kinh tam thoa vô căn, các yếu tố căn bệnh chính có thể là bệnh răng và mồm, trước hết dưới hình thái các hốc xương hàm tại các vị trí nhổ răng trước đây. Liệt mặt là một rối loạn một bên của nhánh vận động dây thần kinh mặt hoặc do chấn thương, cắt phải khi giải phẫu, hoặc do u.

Nếu khởi phát cấp diễn và nguyên nhân không rõ, có thể một bệnh nhiễm trùng khu trú tại dây thần kinh thì gọi là *liệt của Bell.* Trong một vài trường hợp, bệnh này có thể do herpes zoster dây thần kinh sọ. Bệnh được biểu hiện bằng liệt một bên mồm,

không khép được mi cùng bên (sụp mi - ND) và có trở ngại khi nói và ăn. Trong các trường hợp nhẹ, các triệu chứng có thể tự biến mất nội trong một tháng. Trong một số trường hợp xuất hiện hư tổn vị giác ở hai phần ba trước của lưỡi do rối loạn thành phần cảm giác của dây thần kinh mặt và điều này chỉ ra một vị trí trung tâm hơn là của thương tổn dây thần kinh (xem chương 352). Vị giác giảm đi với tuổi tác đối với vị mặn và đắng, chứ không giảm đi đối với chua và ngọt. Sự thay đổi này có thể một phần do số răng đã bị nhổ đi và do kích thước của bộ phận răng giả thay thế, do vậy có ảnh hưởng đến khẩu vị, đến năng lực vòm miệng, đến việc ăn uống và tình trạng dinh dưỡng người có tuổi.

Đau trong *hội chứng đau dây thần kinh thiệt hầu* tương tự như đau dây thần kinh tam thoa, khởi phát bằng cách đụng vào một vùng trong họng và ảnh hưởng đến phần sau của lưỡi, họng, vòm miệng mềm và tai. Rối loạn dây thần kinh hạ thiệt dẫn tới mất chức năng cơ lưỡi và làm teo lưỡi. Ảnh hưởng dây tần kinh hai bên ngăn ngừa lưỡi thò ra ngoài; song ảnh hưởng một bên sẽ khiến lưỡi thò lệch sang cùng bên tổn thương.

RỐI LOẠN KHỚP THÁI DƯƠNG - HÀM

Đau tại vùng khớp thái dương hàm thường khiến người bệnh phải đi khám. Nó có thể do lồi cầu trật ra phía sau trong ổ khớp làm trệch mặt đệm và gây chấn thương mạn tính.

Trật khớp lồi cầu ra phía trước ngoài lồi củ của khớp do bất chợt kéo căng ra hoặc làm rách dây chằng bao khớp có thể dẫn tới hậu quả hàm răng bị chốt lại ở tư thế há mồm. Trong *viêm xương - khớp*, các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng có thể không đáng kể mặc dầu có những thay đổi sâu rộng trong lồi cầu. Khớp thái dương hàm ít thấy bị ảnh hưởng hơn trong *viêm khớp dạng thấp*. Nếu bị ảnh hưởng thì các khớp này sưng và đau, làm giới hạn cử động, nhất là lúc thức dậy buổi sáng. Ở trẻ em, bệnh này có thể dẫn tới sai khớp cắn. *Cứng khớp* này tình cờ có thể xảy ra, nhất thiết phải cắt bỏ lồi cầu (xem chương 263). Chứng đau cơ mặt, chứng bệnh thường gặp nhất ở khớp thái dương - hàm, có nét đặc trưng là đau ở mặt và mất chức năng xương hàm song lại không có triệu chứng lâm sàng và dấu hiệu chụp rơnghen của một bệnh thực thể. Đau thường khu trú ở tai hoặc xương hàm và có thể lan tới cổ và vai. Rối loạn chức năng xương hàm biểu hiện bằng giới hạn cử động, nhất là mất năng lực há miệng thật to. Người ta cho rằng ở những người bệnh này có tình trạng căng cơ tăng lên và có các phản xạ quá hưng phấn liên quan đến căng thẳng cảm xúc. Yếu tố thúc đẩy có lẽ là sự làm căng một ổ đau không bình thường rồi tạo ra một vòng luẩn quẩn đau - co thắt - đau. Xử lý hội chứng đau - mất chức năng đòi hỏi được hỗ trợ cảm xúc, loại bỏ stress, và dùng thuốc giảm đau, giảm bớt tính hưng phấn vỏ não và thư giãn cơ. Người ta còn dùng liệu pháp nhiệt tại chỗ, loại bỏ yếu tố gây tắc và tập há miệng. Các thuốc gây tê cục bộ đã được dùng làm phát khởi đau hoặc phun tại chỗ nhằm phá vỡ vòng luẩn quẩn đau - co thắt - đau.

Bảng 31-4. Những hư tổn của lưỡi

KIỂU THAY ĐỔI	DẤU HIỆU LÂM SÀNG
KÍCH THƯỚC HOẶC HÌNH THÁI THAY ĐỔI	
• To lưỡi	Lưỡi to ra, có thể là một phần của một hội chứng thấy ở một bệnh lứa tuổi đang phát triển như hội chứng Down; có thể do u (u máu hay u bạch huyết), bệnh chuyển hóa (như nhiễm tinh bột tiên phát), hoặc rối loạn nội tiết (như to cực hoặc chứng độn).

• Lưỡi nứt ("bìu")	Mặt bên hoặc lưng của lưỡi được phủ bởi các vết nứt sâu hay nông không đau có thể chứa các cặn hoặc trở nên bị kích ứng.
• Viêm lưỡi hình thoi ở giữa	Dị thường bẩm sinh của lưỡi có vùng để trần hình qủa trứng nằm ở phần giữa sau của lưỡi
THAY ĐỔI MÀU SẮC	
• Lưỡi "hình bản đồ"	Một hình thái viêm không có triệu chứng của lưỡi, nhú hình sợi chỉ mất đi nhanh và tái tạo nhanh làm bộc lộ các mảng đỏ để trần "lang thang" khắp bề mặt của lưỡi
• Lưỡi đen	Nhú lưỡi hình sợi chỉ của vùng mặt lưng ở giữa dài ra do lớp sừng của nhú không bong ra một cách bình thường; màu nâu đen có thể do nhuộm khói thuốc lá, thức ăn hoặc vi sinh tạo ra chất crôm
• Lưỡi "quả dâu tây"	Hình thái lưỡi trong sốt tinh hồng nhiệt do phì đại nhú hình nấm cộng với những thay đổi trong nhú hình sợi chỉ
• Lưỡi "trọc"	Teo hoàn toàn nhú có thể xảy ra trong thiếu máu ác tính, thiếu máu nặng do thiếu sắt, bệnh pelagrơ hoặc giang mai; có thể có cảm giác đau, rát.

32. KHÓ NUỐT

Khó nuốt được định nghĩa là một cảm giác "mắc kẹt" hay làm tắc nghẽn đường đi của thức ăn qua miệng, họng hay thực quản.

Khó nuốt cần phân biệt với các triệu chứng khác liên quan đến ruột. *Không chịu ăn* (aphagia) có nghĩa là tắc thực quản hoàn toàn thường do viên thức ăn lớn chặt và được xem là một cấp cứu. *Khó nuốt ban đầu* xảy ra trong các rối loạn của pha nuốt có ý thức. Tuy vậy, một khi khởi sự rồi thì có thể nuốt một cách bình thường và nuốt hoàn toàn. *Chứng nuốt đau* (odynophagia) nghĩa là có cảm giác đau khi nuốt. Thường thì nuốt đau và khó nuốt xảy ra đồng thời. *Cảm giác tắc cổ hysteria* (globus hystericus) là một cảm giác có một cục nghẽn ở họng. Tuy vậy, không gặp khó khăn gì khi động tác nuốt thực sự được thực hiện. *Sợ nuốt* (phagophobia) nghĩa là sợ động tác nuốt và *chối bỏ nuốt* có thể xuất hiện trong hysteria, bệnh dại, uốn ván và liệt họng do sợ hít phải thức ăn. Các tổn thương viêm đau gây ra chứng nuốt đau cũng có thể khiến người bệnh không chịu nuốt. Một số bệnh nhân có thể cảm nhận được thức ăn khi nó trôi xuống thực quản. Tuy vậy, tính nhạy cảm này của thực quản không đi kèm với sự mắc kẹt thức ăn hay tắc nghẽn. Tương tự, không nên lầm khó nuốt với *cảm giác đầy dịch thượng vị* sau một bữa ăn hoặc sau khi nuốt phải hơi.

SINH LÝ HỌC ĐỘNG TÁC NUỐT

Quá trình động tác nuốt khởi sự bằng một pha tự ý (pha miệng) trong đó viên thức ăn được đẩy ra sau tới họng. Viên thức ăn hoạt hóa các thụ thể cảm giác miệng - họng nó phát khởi pha không *tùy ý* (pha họng và thực quản), còn gọi là phản xạ nuốt. Phản xạ nuốt là một phức hợp gồm một loạt các sự kiện vừa để đẩy thức ăn qua họng tới thực quản vừa để ngăn thức ăn không rơi xuống đường thở. Cùng lúc với viên thức ăn được lưỡi đẩy ra sau thì thanh quản

vận động ra phía trước và cơ vòng đoạn trên thực quản mở ra. Khi viên thức ăn di chuyển tới họng thì cơ khít trên của họng co lại chống lại vòm miệng mềm đã co lại phát khởi một hiện tượng co nhu động khiến viên thức ăn được đẩy nhanh xuống dưới qua họng và tới thực quản. Cơ vòng phần dưới thực quản mở ra khi thức ăn xuống dưới thực quản và cứ mở cho đến khi sự co nhu động đẩy được thức ăn tới dạ dày. Co nhu động trong việc đáp ứng với động tác nuốt lôi kéo toàn bộ các động tác khi nuốt và được gọi là *nhu động sơ phát*. Từng đoạn thực quản căng lên do thức ăn hoạt hóa các phản xạ trong thành thực quản nằm trong cơ nhẫn dẫn tới *nhu động kỳ hai*, chỉ giới hạn ở phần dưới thực quản. *Các cơn co kỳ ba* không phải nhu động là vì nó diễn ra đồng thời theo suốt cả chiều dài thực quản. Các cơn co kỳ ba có thể diễn ra trong việc đáp ứng với một động tác nuốt hoặc căng thực quản hoặc có thể diễn ra tự phát.

SINH LÝ BỆNH CỦA KHÓ NUỐT

Sự vận chuyển bình thường của một viên thức ăn vào thông qua động tác nuốt tùy thuộc : (1) kích thước của viên thức ăn, (2) đường kính trong của đường nuốt, (3) sự co bóp nhu động, và (4) sự ức chế nuốt gồm sự thư giãn bình thường các cơ vòng phần trên và dưới thực quản trong khi nuốt và sự ức chế các cơn co bóp tồn tại trong thân thực quản, chẳng hạn, do một động tác nuốt tức thì trước đó. Khó nuốt mà do viên thức ăn to hoặc đường kính hẹp được gọi là *khó nuốt cơ học*, còn khó nuốt do mất phối hợp hoặc co bóp nhu động yếu hoặc do phản xạ ức chế nuốt giảm sút thì gọi là *khó nuốt vận động* (motor dysphagia).

• Khó nuốt cơ học Khó nuốt cơ học có thể do các yếu tố của khẩu kính, hợp nội tại hoặc chèn ép khẩu kính từ bên ngoài. Ở một người lớn, khẩu kính thực quản có thể căng ra tới một đường kính dài quá 4cm do tính đàn hồi của thành thực quản. Khi thực quản không thể giãn ra quá 2,5cm đường kính thì xảy ra khó nuốt, song khó nuốt bao giờ cũng xảy ra nếu thực quản không thể căng quá 1,3cm. Các thương tổn đồng tâm gây khó nuốt thường xuyên hơn các thương tổn lệch tâm. Các thương tổn và các u lành tính lệch tâm gây chèn ép từ bên ngoài ít khi gây khó nuốt. Các nguyên nhân khó nuốt cơ học được liệt kê trong bảng 32-1. Các nguyên nhân thường gặp là carcinom, bệnh loét và bệnh gây co khít lành tính khác, và bệnh vòng phần dưới thực quản.

• Khó nuốt vận động Khó nuốt vận động có thể là hậu quả của khó khởi sự động tác nuốt hoặc các dị thường trong nhu động và ức chế nuốt do các bệnh của cơ xương thực quản hoặc cơ nhẫn.

Các bệnh của cơ xương ảnh hưởng đến họng, cơ vòng phần trên thực quản và phần trên thực quản. Cơ vân được phân bố thần kinh bởi một thành phần thân của dây phế vị với các thân tế bào của các nơron vận động phần dưới, nằm trong nhân *mơ hồ*.

Bảng 32-1. Các nguyên nhân gây khó nuốt cơ học

I. Khẩu kính
   A. Viên thức ăn to
   B. Dị vật
II. Hẹp nội tại
   A. Bệnh viêm gây phù và sưng
      1. Viêm mồm
      2. Viêm họng, viêm nắp thanh quản
      3. Viêm thực quản (ví dụ do virus, do nấm)
   B. Màng ngăn
      1. Họng (hội chứng Plummer - Vinson)
      2. Thực quản
   C. Vòng phần dưới thực quản
      1. Vòng niêm mạc (vòng Schatzki)
   D. Co khít lành tính
      1. Bệnh loét
      2. Do hóa chất và thuốc
      3. Viêm (bệnh Crohn, nhiễm nấm, bong biểu bì bọng)
      4. Giảm tưới máu
      5. Sau phẫu thuật, sau tia xạ
      6. Bẩm sinh.
   E. Các u ác tính
      1. Carcinom sơ phát
         a. Carcinom tế bào bong
         b. Carcinom tế bào tuyến
         c. Carcinosarcom
         d. Sarcom giả
         e. U tế bào lympho

f. U tế bào hắc tố

2. Carcinom di căn

F. Các u lành

1. U cơ nhẵn

2. U mỡ

3. U mạch

4. Polip dạng xơ viêm

5. U nhú biểu mô

III. Chèn ép từ bên ngoài

A. Viêm đốt sống cổ

B. Gai đốt sống

C. Áp xe và u sau họng

D. To tuyến giáp

E. Túi phụ Zenker

F. Chèn ép mạch máu

1. Động mạch dưới đòn phải lạc chỗ

2. Động mạch chủ nằm bên phải

3. To nhĩ trái

4. Phình động mạch chủ

G. U trung thất sau

H. U tụy, viêm tụy

I. Máu tụ và xơ hóa sau cắt dây phế vị

Ghi chú: Một số thương tổn có thể xuất hiện tại bất cứ một nơi nào trên đường ruột còn một số thương tổn khác xuất hiện tại một vị trí đặc biệt.

Các nơron này tiết ra cholin và hưng phấn và đóng vai trò quyết định duy nhất hoạt tính cơ. Nhu động trong đoạn cơ xương là do hoạt hóa theo trình tự từ trung ương các nơron phân bố thần kinh cơ ở các tầm khác nhau. Khó nuốt vận động của họng là do rối loạn thần kinh cơ làm liệt cơ, đồng thời co bóp không mang tính nhu động hoặc mất động tác mở cơ vòng phần trên thực quản. Mất động tác mở cơ vòng phần trên là do liệt các cơ cằm - móng và các cơ trên móng khác hoặc mất ức chế nuốt của cơ nhẵn - họng. Vì lý do mỗi bên họng đều được phân bố dây thần kinh cùng bên nên một thương tổn của các nơron vận động nếu chỉ xảy ra một bên thôi sẽ dẫn tới liệt họng một bên. Mặc dầu các thương tổn cơ xương cũng lôi kéo phần trên thực quản, song các biểu hiện lâm sàng của liệt họng thường che lấp các biểu hiện thương tổn thực quản.

Những bệnh của đoạn cơ nhẵn lôi kéo phần dưới thực quản và cơ vòng phần dưới của thực quản. Cơ nhẵn này được phân bố thần kinh bởi thành phần đối giao cảm của các sợi phế vị trước hạch và các nơron không tiết cholin sau hạch trong chùm hạch mạc treo. Các dây thần kinh này có tác động ưu thế là ức chế cơ vòng phần dưới thực quản và gây ra ức chế tiếp theo là co bóp trong thân thực quản. Nhu động trong đoạn này là do các cơ chế thần kinh - cơ trong thành bản thân thực quản. Khó nuốt xảy ra khi các co bóp nhu động yếu hoặc không mang tính nhu động hoặc nếu cơ vùng dưới không mở ra được bình thường. Mất sức co bóp xảy ra do yếu cơ, như trong xơ cứng bì hoặc mất các nơron mạc treo, như trong bệnh không giãn cơ trơn. Người ta không hiểu được nguyên nhân đồng thời khởi sự co bóp điển hình như trong co thắt thực quản lan tỏa. Giảm ức chế nuốt của cơ vòng thực quản dưới đi kèm một khuyết tật trong các dây thần kinh ức chế phân bố cơ vòng và là nguyên nhânh chính gây khó nuốt trong bệnh không giãn cơ trơn. Các nguyên nhân gây khó nuốt vận động được trình bày trong bảng 32-2. Các nguyên nhân quan trọng là không giãn cơ trơn, co thắt thực quản lan tỏa và các rối loạn vận động có liên quan, liệt họng, không giãn cơ trơn nhẵn - họng và bệnh cứng bì thực quản.

Bảng 32-2. Các nguyên nhân gây khó nuốt vận động (nguyên nhân thần kinh cơ)

I. Khó khởi động phản xạ nuốt

A. Các thương tổn mồm và liệt lưỡi

B. Vô cảm mồm họng

C. Mất nước bọt

D. Các thương tổn thành phần cảm giác của dây phế vị và các dây thần kinh lưỡi hầu.

E. Thương tổn của trung tâm nuốt

II. Các rối loạn của cơ xương họng và thực quản

A. yếu cơ

1. Thương tổn nơron vận động phần dưới (liệt hành tủy)

a. Tai biến mạch máu não

b. Bệnh nơron vận động

c. Viêm tủy xám

d. Viêm đa dây thần kinh

e. Xơ teo cơ một bên

f. Rối loạn tự chủ mang tính chất gia đình

2. Thần kinh - cơ

a. Nhược cơ nặng

3. Các bệnh cơ

a. Viêm đa cơ

b. Viêm da - cơ

c. Các bệnh cơ (loạn dưỡng trương lực cơ, bệnh cơ mắt - họng)

B. Khởi phát đồng thời các co bóp hoặc giảm ức chế nuốt

1. Họng và phần trên thực quản

a. Bệnh dại

b. Hội chứng đàn ông cứng

c. Bệnh đường ngoại tháp

d. Các thương tổn nơron vận động tầng trên (liệt hành tủy giả)

2. Cơ vòng thực quản trên

a. Liệt các cơ trên móng (các nguyên nhân giống như trong liệt hệ cơ họng)

b. Không giãn cơ trơn móng - hầu

III. Các rối loạn của cơ nhẵn thực quản

A. Liệt thân thực quản gây co bóp yếu

1. Cứng bì và các bệnh keo của huyết quản liên hệ

2. Loạn dinh dưỡng trương lực cơ

3. Bệnh thần kinh cơ do chuyển hóa (nhiễm tinh bột, rượu? đái đường?)

4. Không giãn cơ trơn (kinh điển)

B. Khởi sự đồng thời co bóp hoặc giảm ức chế nuốt

1. Thân thực quản

a. Co thắt thực quản lan tỏa

b. Không giãn cơ trơn (nặng)

c. Các biến thái của co thắt thực quản lan tỏa

2. Cơ vòng phần dưới thực quản

a. Không giãn cơ trơn

(1) Sơ phát

(2) Thứ phát

(a) Bệnh Chagas

(b) Carcinom

(c) U lympho

(d) Hội chứng tắc ruột giả

(e) Các độc tố và thuốc

(f) Tia xạ

b. Vòng (co thắt)cơ phần dưới thực quản .

TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH KHÓ NUỐT

• **Bệnh sử** Bệnh sử có thể cung ứng một chẩn đoán được xem là đúng trong hơn 80 phần trăm số người bệnh. Typ thức ăn gây khó nuốt là một thông tin hữu ích. Nếu chỉ khó nuốt các thức ăn rắn thì có nghĩa là khó nuốt cơ học với một khẩu kính không hẹp lắm. Có thể đẩy viên thức ăn mắc kẹt đi qua chỗ hẹp bằng cách cho uống nước. Nếu tắc nghẽn nhiều thì khó nuốt vẫn xảy ra với cả thức ăn lỏng lẫn thức ăn đặc. Trái lại, nếu là khó nuốt vận động do không giãn cơ trơn và do co thắt thực quản lan tỏa thì cả thức ăn lỏng lẫn thức ăn đặc đều gây khó nuốt ngang nhau ngay lúc bắt đầu nuốt. Người bệnh cứng bì khó nuốt thức ăn đặc không phụ thuộc tư thế và khó nuốt thức ăn lỏng ở tư thế nằm nhưng vẫn nuốt được ở tư thế đứng. Nếu xuất hiện co khít do bệnh loét ở những bệnh nhân này thì khó nuốt trở nên dai dẳng hơn.

Thời gian tiến triển của khó nuốt cũng giúp ích cho chẩn đoán. Tạm thời khó nuốt trong một thời gian ngắn có thể do một quá trình viêm. Khó nuốt tuần tiến vài tuần tới vài tháng gợi ý carcinom thực quản. Khó nuốt từng đợt kéo dài trong vài năm biểu thị một bệnh lành tính và là điểm đặc trưng của một bệnh vòng thực quản phần dưới.

Khu trú của khó nuốt cũng giúp ích chẩn đoán nếu được mô tả là ở trong lồng ngực, ở đó vị trí khó nuốt thường tương quan với vị trí tắc nghẽn thực quản. Tuy nhiên, khu trú của khó nuốt ở cổ lại không có giá trị chẩn đoán là vì các tổn thương ở họng. Ở thực quản vùng cổ và thậm chí cả phần dưới thực quản cũng có thể khiến người bệnh tri giác khó nuốt ở cổ.

Các triệu chứng kết hợp với nhau là những đầu mối chẩn đoán quan trọng. Trào thức ăn qua mũi và hít phải thức ăn vào khí phế quản khi nuốt là dấu hiệu

của liệt hầu hoặc rò khí - thực quản. Hít phải thức ăn vào khí phế quản không liên quan đến nuốt có thể là do bệnh không giãn cơ trơn, bệnh túi phụ Zenker, hoặc do trào ngược dạ dày - thực quản. Sút cân nặng không tương xứng với khó nuốt là triệu chứng rất khả nghi của carcinom. Khi giọng khàn có trước khó nuốt thì thương tổn hàng đầu thường là ở thanh quản. Giọng khàn tiếp theo khó nuốt có thể gợi ý thương tổn dây thần kinh thanh quản quặt ngược do carcinom thực quản lan ra ngoài khỏi thành thực quản. Đôi khi khàn tiếng có thể do viêm thanh quản vì luồng trào ngược dạ dày thực quản. Sự kết hợp các triệu chứng thanh quản với khó nuốt cũng thấy trong đủ các loại bệnh thần kinh cơ. Nấc gợi ý một thương tổn trong phần xa của thực quản. Khò khè một bên kèm khó nuốt là triệu chứng một khối u trung thất dính liu đến thực quản và một phế quản gốc. Đau ngực kèm khó nuốt thấy trong co thắt thực quản lan tỏa và trong các rối loạn vận động có liên quan. Đau ngực giống như các cơn co thắt thực quản lan tỏa cũng xảy ra trong bệnh không giãn cơ trơn cấp tính do viên thức ăn quá lớn. Một tiền sử rát vùng tim và luồng trào ngược kéo dài trước khi khó nuốt là chỉ dẫn bệnh co khít do loét. Tương tự một tiền sử đặt ống mũi dạ dày dài ngày, tiền sử uống phải chất ăn mòn niêm mạc, liệu pháp tia xạ trước đó, hoặc có kèm các bệnh da - niêm mạc có thể cung cấp nguyên nhân co khít thực quản. Nếu có triệu chứng nuốt đau thì phải nghi có viêm thực quản do nấm hoặc herpes, nhất là ở những người suy yếu có bệnh carcinom hay những người đang dùng liệu pháp hủy miễn dịch.

• **Khám thực thể** Khám thực thể là bộ phận quan trọng trong chẩn đoán bệnh khó nuốt vận động do bệnh cơ - xương, thần kinh và bệnh mềm-hầu. Các dấu hiệu liệt hành tủy hoặc giả hành tủy, gồm loạn vận ngôn, loạn phát âm, sụp mi, teo lưỡi và phản xạ xương hàm không tự chủ quá mạnh, ngoài bằng chứng là bệnh thần kinh cơ toàn thể phải được thăm khám kỹ lưỡng. Phải khám cổ xem có to tuyến giáp hay một dị thường gai sống không. Khám kỹ mồm và họng sẽ phát hiện các thương tổn khả dĩ gây cản trở thức ăn đi từ mồm hay thực quản vì lý do đau hay tắc nghẽn. Những thay đổi trên da và các đầu chi có thể gợi ra một chẩn đoán cứng bì và các bệnh tạo keo của huyết quản khác, hoặc các bệnh da niêm mạc như phỏng nước dạng pemphigut hoặc tiêu thượng bì có thể dính liu đến thực quản. Có thể thấy rõ các bệnh có di căn hạch và gan. Có thể có các biến chứng của viêm phổi do hít cấp tính hay hít mạn tính.

• **Kỹ thuật chẩn đoán** Khó nuốt là một trong các triệu chứng chính của bệnh thực quản và bao giờ cũng có thể tìm ra được một nguyên nhân của triệu chứng này. Do vậy hết thảy mọi người bệnh có triệu chứng khó nuốt phải được thăm khám đầy đủ cho đến khi xác định được một nguyên nhân đặc hiệu. Điều này đặc biệt quan trọng bởi vì kết quả điều trị tùy thuộc nguyên nhân cơ bản gây khó nuốt. Cho uống baryt rồi chụp động bằng tia rơnghen, soi thực quản dạ dày kèm sinh thiết và thử nghiệm tế bào học, và nghiên cứu tính di chuyển của thực quản là các biện pháp cần đoán chính.

33. KHÓ TIÊU

Khó tiêu (indigestion, dyspepsia) là một thuật ngữ thường được người bệnh dùng để mô tả đủ loại các triệu chứng nói chung được đánh giá là ậm ạch (distress) sau khi ăn. Thuật ngữ này không mang tính đặc hiệu và có thể không có cùng một nghĩa đối với người bệnh và thày thuốc. Do vậy, trong việc tiếp cận người bệnh có triệu chứng khó tiêu thì điều quan trọng đối với người thày thuốc là phải gợi ra sự mô tả chính xác chứng đau. Với một số người bệnh, khó tiêu là cảm giác đau bụng thực sự, cảm giác nặng bụng hay nóng rát sau mũi ức (heartburn). Một số khác có thể dùng từ này để mô tả một cảm giác đầy bụng hay một cảm giác mơ hồ là tiêu hóa đã không diễn biến tự nhiên. Còn một số khác thì dùng từ này để mô tả hiện tượng ợ, một cảm giác thừa hơi, hoặc ợ hơi. Những chứng đau như vậy sẽ được xem xét trong chương này. Những điều bàn luận khác liên hệ mật thiết đến các triệu chứng khó nuốt, chán ăn, buồn nôn và nôn (chương 32 và 34).

Sau khi nắm chắc được cách định nghĩa khó tiêu của người bệnh rồi, thì điều quan trọng là phải xác định (1) vị trí và thời gian kéo dài của cảm giác đó, (2) quan hệ thời gian giữa các triệu chứng với việc ăn uống, (3) mối quan hệ khả dĩ giữa các triệu chứng với các bữa ăn có các thức ăn đặc hiệu (ví dụ: sữa, thức ăn có chất béo) hoặc thuốc men.

Khó tiêu có thể kết hợp với các bệnh đường dạ dày

- ruột hoặc các trạng thái bệnh lý ở các hệ cơ quan khác. Như là một kết quả thăm khám lâm sàng và labô có hệ thống, thường người ta có thể chứng minh được một quá trình sinh lý bệnh học đã gây ra các triệu chứng trong một trường hợp khó tiêu nào đó. Tuy vậy, thường thì không đưa ra được một cách lý giải minh bạch căn nguyên của chứng khó tiêu của người bệnh. Những trường hợp như vậy thường được gọi là "khó tiêu chức năng" với một hàm ý chắc chắn rằng các yếu tố tâm thể là cơ sở của chứng đau. Mặc dầu rõ ràng là các yếu tố tâm lý có thể đưa đến các triệu chứng khó tiêu, song việc mệnh danh "khó tiêu chức năng" ít khi là một cách lý giải thỏa mãn, chỉ để lập lại cách mô tả các triệu chứng của người bệnh mà thôi. Hơn nữa, dựa trên các nghiên cứu điện sinh lý học của ruột thì chắc là một số trường hợp khó tiêu chức năng bắt nguồn từ những xáo trộn tế nhị của tính chuyển vận dạ dày - ruột. Thực vậy một số bệnh nhân có cảm giác khó tiêu chức năng còn có những triệu chứng khác của ruột kích thích, gợi ra một rối loạn lan tỏa tính chuyển vận của đường dạ dày - ruột.

CÁC HỘI CHỨNG THƯỜNG ĐƯỢC MÔ TẢ LÀ KHÓ TIÊU

ĐAU **Các kiểu đau** Nếu hỏi kỹ kiểu đau sẽ có thể mang lại thông tin chẩn đoán quan trọng. Đau bụng thực sự phải qua trung gian các dây thần kinh nội tạng hướng tâm đi theo các đường dây thần kinh giao cảm vùng bụng (xem chương 5). Đau nội tạng thường được mô tả là mang bản chất đau âm ỉ, khu trú ở đường giữa có lan tỏa hoặc mô tả là cảm giác đầy hay nặng bụng. Vị trí của cảm giác đau này thường tương ứng với tầm phân đoạn của phân bố thần kinh tới tạng chịu ảnh hưởng. Người ta có thể gây thực nghiệm đau tạng trong bụng bằng cách làm tăng áp lực một cách giả tạo trong một tạng rỗng. Thường thì cảm giác đau này là do căng hay co cơ quá mức của một tạng. Viêm thường làm giảm ngưỡng đau do một kích thích như vậy.

Đau nội tạng trong chứng khó tiêu phải phân biệt với các kiểu đau nhói khu trú của nhiều quá trình đau bụng cấp có liên quan đến màng bụng. Ngược lại với đau nội tạng thực sự, kiểu đau này phải thông qua vai trò trung gian các dây thần kinh não - tủy hướng tâm.

Theo quan điểm của bản chất lan tỏa của đau nội tạng trong khoang bụng thực sự thì đầu mối chính dẫn tới nguyên nhân là đi từ *vị trí của đau* và tầm phân đoạn tương ứng của phân bố thần kinh; tuy vậy, trong bất cứ vùng phân đoạn nào đều không có cách nào xác định xem tạng nào trong số nhiều tạng là nguồn gốc của đau (Bảng 33-1). Các nguyên tắc sau đây đã được mô tả ở chương 5, là hữu ích: *Đau dưới xương ức* nguồn gốc dạ dày-ruột thường xuất phát từ các rối loạn của thực quản hoặc tâm vị của dạ dày. Vì lý do đau tại vùng này thường bắt nguồn từ tim nên phải xem xét kỹ lưỡng và loại trừ bệnh tim. *Đau thượng vị* thường có nguồn gốc từ dạ dày, ruột tá, mật hoặc tụy (thượng vị cũng là một vị trí thường gặp đối với đau "chức năng"). Là vì các quá trình bệnh lý trong đường dẫn mật hoặc tụy trở nên ngày càng rõ, nên đau có thể chỉ ở một bên hoặc khu trú, ví dụ đau đường mật ở vùng hạ sườn phải tới đỉnh xương bả vai, và đau do tụy khu trú ở hạ sườn trái và sau lưng. *Đau quanh rốn* thường đi kèm với bệnh ruột non. *Đau dưới rốn* thường có nguồn gốc ruột thừa, đại tràng hoặc chậu nhỏ.

Liên quan về thời gian Việc sắp xếp *các mối quan hệ thời gian* của các triệu chứng của người bệnh thường cho các đầu mối bổ sung cho chẩn đoán. Điều quan trọng là phải nắm chắc xem các triệu chứng có *hằng định* hay không (hiện diện liên tục suốt các thời kỳ dài), chẳng hạn như có thể xảy ra với một carcinom dạ dày đang thâm nhiễm hay *cách hồi* như trong viêm dạ dày cấp tính hay cơn đau túi mật. Các triệu chứng có thể xuất hiện theo kiểu *ngày đêm* như trong trường hợp viêm thực quản có luồng trào ngược thì đau thường xuất hiện ban đêm và khi nằm. Đau khiến người bệnh phải thức dậy lúc đang ngon giấc thường hay xảy ra nhất với bệnh loét tá tràng. Đôi khi các triệu chứng xuất hiện theo *mùa*, như trong bệnh loét, một số người bệnh cảm thấy khó chịu về mùa xuân và mùa thu nhiều hơn các mùa khác.

Một yếu tố khác giúp cho chẩn đoán mối quan hệ giữa đau với *thức ăn*. Các triệu chứng *đau ngay sau bữa ăn* có thể phản ánh bệnh thực quản, viêm dạ dày cấp tính hoặc carcinom dạ dày. *Khó tiêu xảy ra chậm sau bữa ăn*, nghĩa là xảy ra nhiều giờ sau khi ăn, có thể phản ánh tình trạng dạ dày không tiêu hóa hết thức ăn, như trong tắc môn vị hoặc mất trương lực dạ dày, hoặc trong bệnh loét tá tràng. Trong trường hợp này đau là do niêm mạc vốn bị loét bị kích thích bởi acid do dạ dày tiết ra mà không được thức ăn trung hòa. Ngược lại hết đau sau khi ăn hoặc

sau khi dùng các thuốc chống acid là điểm đặc trưng của loét tá tràng và người ta cho rằng là do hiện tượng trung hòa acid. Khó tiêu xảy ra chậm sau bữa ăn cũng có thể do các quá trình tiêu hóa và hấp thu bị ảnh hưởng như trong thiểu năng tụy.

Bảng 33-1. Phân bố đau nội tạng và các ví dụ về các bệnh thường dính líu đến cơ quan đặc hiệu

Cơ quan	Vị trí đau	Các ví dụ về bệnh
Thực quản	Dưới ức, thượng vị	Viêm thực quản do loét co khít, co thắt thực quản, carcinom.
Dạ dày	Thượng vị	Viêm dạ dày, loét dạ dày, carcinom
Tá tràng (các đoạn I và II)	Thượng vị	Loét tá tràng
Ruột non (ngoại trừ các đoạn I và II tá tràng)	Quanh rốn	Viêm dạ dày - ruột nhiễm trùng, viêm ruột non cục bộ, u lympho, tắc ruột
Túi mật	Thượng vị, hạ sườn phải, sau trên phải	Sỏi mật, viêm túi mật
Tụy	Thượng vị, hạ sườn trái,phía sau trái	Viêm tụy, carcinom tụy
Gan	Hạ sườn phải	Viêm gan, xơ gan, gan xung huyết
Đại tràng	Dưới rốn	Viêm đại tràng nhiễm trùng, viêm loét, carcinom bán tắc

Điều quan trọng là phải nhận biết được các kiểu đau và các mối liên quan tới thức ăn được mô tả ở trên là những vấn đề tổng quát, và nhiều trường hợp không phù hợp với các mô tả trong "sách giáo khoa" kinh điển. Chẳng hạn, mặc dầu đau chỉ giới hạn ở hạ sườn phải thường do bệnh túi mật, song chừng một nửa số người mắc bệnh này lại chỉ thấy đau ở thượng vị. Tương tự, có một số người bệnh loét dạ dày khỏi đau sau khi uống thuốc kháng acid, trong khi những người khác có chứng khó tiêu chức năng và thậm chí bị carcinom cũng thấy khỏi đau với thuốc kháng acid.

Chứng ợ nóng Chứng ợ nóng là một cảm giác nóng hoặc rát dưới xương ức hoặc ở thượng vị xuyên lên cổ và đôi khi lan ra cánh tay. Ợ nóng đôi khi thường thấy ở người bình thường, song chứng ợ nóng nặng và hay xảy ra thì nói chung là một biểu hiện của mất chức năng thực quản. Chứng ợ nóng có thể do hoạt tính vận động bất thường hoặc do căng thực quản, do trào ngược acid hay nước mật lên thực quản, hoặc do kích ứng trực tiếp niêm mạc thực quản (viêm thực quản).

Chứng ợ nóng thường thấy kết hợp nhiều nhất với luồng trào ngược (xem chương 234). Trong bệnh này, chứng ợ nóng xuất hiện sau một bữa ăn no khi người bệnh cúi xuống hoặc nằm ngửa. Có thể ợ nóng xong thì xuất hiện trong mồm một chất dịch có thể là mặn, chua (dịch vị) hoặc đắng và xanh hay vàng (dịch mật). Chứng ợ nóng có thể xuất hiện sau khi ăn một số thức ăn nào đó (ví dụ nước ép quả chanh) hoặc một số thuốc (ví dụ rượu hay aspirin). Điểm đặc trưng của chứng ợ nóng là đỡ nhanh, thậm chí chỉ tạm thời, bằng thuốc chống toan.

Chứng ợ nóng có thể xuất hiện mà không tìm thấy một bệnh nào hay một rối loạn vận động bệnh lý nào cả. Trong trường hợp này, chứng ợ nóng thường tiếp theo nuốt phải hơi, là một cách người bệnh làm

cho đỡ khó chịu, và thường được quy cho là các yếu tố tâm lý vì chẳng có cách lý giải nào khác.

Không dung nạp thức ăn Ở một số người, một số thức ăn hay typ thức ăn đặc hiệu tỏ ra có liên quan đến chứng khó tiêu. Thu thập đầy đủ các thông tin loại này đôi khi giúp ích rất nhiều cho việc đi đến chẩn đoán bệnh căn.

Một số thức ăn có thể ít được dung nạp vì lý do chắc chắn của chúng. Những người mắc bệnh co khít hoặc carcinom thực quản có thể dung nạp tốt thức ăn lỏng song có thể cảm thấy khó chịu, nhất là cảm giác khó chịu dưới mũi ức, sau khi ăn thứ ăn đặc (xem chương 234). Một số thức ăn có thể dung nạp tồi vì lý do tiêu hóa hoặc hấp thu kém ở ruột. Trường hợp này có thể xảy ra sau khi ăn các thức ăn có nhiều chất béo ở những người mắc bệnh tụy hay bệnh đường mật. Nước quả chanh, với pH tương đối thấp, thường gây ra các triệu chứng ở những người mắc bệnh loét dạ dày hay viêm thực quản do loét.

Một số người có thể *thiếu hay không có*, bẩm sinh hay mắc phải, *một enzym đặc hiệu* cần cho sự hấp thu một số chất dinh dưỡng nào đó ở ruột. Một ví dụ là thiếu hụt men lactaza, một enzym của niêm mạc ruột làm nhiệm vụ thủy phân lactose. Những người thiếu hụt men lactaza uống sữa (có chứa lactose) sẽ gây ra đau bụng, chướng bụng, ỉa lỏng và đầy hơi (chương 237). Tương tự, một số chất có thể sinh ra hậu quả toàn thân nặng nề là vì ở người bệnh các *khuyết tật sinh hóa học* có thể khiến các chất này trở nên đặc biệt nguy hiểm. Một ví dụ này là sự không dung nạp galactose ở những người tăng galactose - máu (xem chương 314).

Có một số các trường hợp khác trong đó những thức ăn đặc hiệu kém được dung nạp. Chẳng hạn, một số thức ăn có thể phát khởi các *phản ứng dị ứng* mà phải được nghĩ tới nếu các triệu chứng xảy ra ngay sau khi ăn, tái phát khi thử tét, và có kèm các triệu chứng dị ứng khác như sưng môi, mày đay, phù mạch, hen, hoặc hiếm hơn, sốc phản vệ. Các thức ăn khác có thể gây ra các *hậu quả độc tính* đối với đường ruột ở những người có nguy cơ (ví dụ gluten ở người mắc bệnh ỉa chảy mỡ).

Các cơ chế được mô tả ở trên không lý giải được phần lớn các tình huống lâm sàng trong đó khó tiêu đi kèm với một số thức ăn nào đó. Chẳng hạn, một tiền sử không dung nạp thức ăn có chất béo hoặc không thể ăn được các thức ăn có gia vị thường được ghi nhận ở người bệnh có chứng khó tiêu. Tuy vậy các cơ chế chi phối việc gây ra triệu chứng trong các trường hợp này vẫn chưa được sáng tỏ.

CHỨNG NUỐT HƠI, Ứ HƠI, ĐẦY HƠI

Một số các hội chứng lâm sàng thông thường có thể được người bệnh mô tả là khó tiêu có vẻ liên quan đến số lượng hơi gia tăng hoặc tính nhạy cảm với hơi gia tăng trong đường ruột.

Nuốt hơi Những người bệnh phàn nàn có *ợ hơi nhiều lần, mạn tính* có thể được quan sát thấy ợ hơi sau khi nuốt hơi, mà phần lớn là hơi đi xuống thực quản rồi ợ ra. Do vậy, ợ hơi quá nhiều là do *nuốt hơi* hoặc nuốt không khí, chứ không phải sinh ra quá thừa trong dạ dày hay ruột non. Nuốt hơi mức độ nào đấy xảy ra ở người bình thường, song một số lại nuốt chủng không khí quá nhiều vì lý do có một nỗi lo âu dai dẳng, vì ăn nhanh, dùng đồ uống có carbonat, nhai kẹo, chảy nhỏ giọt sau mũi hoặc dùng bộ răng giả không khít. Là vì ợ hơi, sau khi nuốt hơi, có thể tạo ra một cảm giác dễ chịu nhất thời cho người bệnh, nên có thể hình thành một vòng luẩn quẩn nuốt hơi và ợ hơi.

Chừng 20 tới 60 phần trăm hơi trong ruột được xem là không khí được nuốt vào. Là vì N_2(nitơ) và O_2 (oxy) là các khí duy nhất hiện diện trong khí quyển với những nồng độ đáng kể và vì lý do chúng không được sản sinh ra trong đường dạ dày - ruột nên việc phát hiện các khí này trong ruột bằng kỹ thuật phân tích sắc ký hơi sẽ cho biết là không khí phải là nguồn khí được nuốt vào. Không khí được nuốt vào nếu không ợ ra được thì sẽ đi xuống dạ dày và ruột. Không khí nuốt vào tích lại trong dạ dày có thể khiến bụng đầy hơi và căng và chụp ronghen ổ bụng sẽ thấy đầy hơi trong đáy dạ dày. Phức hợp triệu chứng này gọi là *hội chứng nối bong bóng dạ dày* có thể xuất hiện khi một người bệnh nằm ngửa sau một bữa ăn no thành thử không khí "tích" lại trong dạ dày phía dưới tâm vị bằng cách chùm lên dịch và không thể ợ ra được. Giãn dạ dày cấp diễn vì nuốt không khí đôi khi có thể sinh ra những cơn đau nhói giống các cơn đau thắt ngực. Không khí nuốt vào đi tới được dạ dày có thể gây chướng bụng tỏa lan hoặc bị tích tụ lại góc tỳ của đại tràng. Tình huống sau này gọi là *hội chứng gấp góc tỳ* mà nét đặc trưng là một cảm giác đầy ách ở hạ sườn trái và xuyên sang bên trái lồng ngực. Đau thường giảm

đi sau khi đại tiện hoặc ợ hơi ra. Chẩn đoán được gợi ra do thấy gõ trong tăng lên ở phần cực bên trái của phần trên khoang bụng khi thăm khám thực thể hoặc chụp rơnghen ổ bụng thấy một lượng khí lớn nằm trong góc tỳ của đại tràng.

Ứ hơi, phồng hơi và căng hơi Mặc dầu mọi người cho rằng các cảm giác *đau và phồng hơi khắp ổ bụng* thường do những lượng hơi quá nhiều trong ruột song các kết quả nghiên cứu bằng kỹ thuật đẩy sạch hơi ra khỏi ruột lại gợi ra rằng những người bệnh than phiền có quá nhiều hơi thực ra lại có thể tích hơi bình thường trong ruột. Điều dị thường hàng đầu sinh ra phồng hơi chức năng và đau ở những người như vậy có vẻ là một hiện tượng rối loạn vận động khiến người bệnh tri giác thấy đau vì một thể tích hơi trong ruột mà những người bình thường vẫn chứa đựng được. Hoặc giả tính vận động của ruột có thể là bình thường ở những người như vậy song họ lại có thể đáp ứng quá mức với những xung động bình thường xuất phát từ đường ruột.

Một nguyên nhân quan trọng của hơi trong đường ruột là tác dụng lên men của vi khuẩn ruột đối với carbohydrat và protein chứa trong lòng ruột. Bình thường ra, các vi khuẩn như vậy chỉ hiện diện trong đại tràng và các khí chính được sinh ra là CO_2 và H_2 (không kể những lượng nhỏ các khí có mùi khiến tạo ra một mùi đặc trưng của rắm). Ở phần trên ruột non CO_2 cũng được sinh ra nếu acid clohydric của dạ dày hoặc các acid béo ăn vào được bicarbonat trung hòa (điều này có thể lý giải, một phần, chứng khó tiêu đi kèm với thức ăn nhiều chất béo).

Ngoài ra, chừng một phần ba cư dân người lớn sinh ra những lượng CH_4 (methan) đáng kể trong đại tràng, một đặc điểm có vẻ mang tính trạng có tính chất gia đình và không liên quan đến thức ăn. Một tình trạng gia tăng các khí sản sinh ra trong lòng ruột với hậu quả *chướng bụng, phồng hơi* và *đầy hơi* sau khi ăn một số thực phẩm nào đó như rau và một số hạt có chứa những lượng đáng kể carbohydrat không thể hấp thu được đi xuống ruột kết nơi chúng cung cấp cơ chất tạo ra khí cho vi khuẩn cư trú tại đó. Một ví dụ điển hình là trường hợp các hạt đậu có chứa các oligosacharid mà các enzym niêm mạc ruột non không thể tách ra được. Như đã nhấn mạnh ở trên, sự sản sinh gia tăng khí trong lòng ruột cũng có thể diễn ra ở những người bệnh có các trạng thái hấp thu carbohydrat như kém hấp thu lactose do thiếu hụt men lactaza. Sự cư trú không bình thường của vi khuẩn trong ruột non (hội chứng tăng sinh vi khuẩn) hoặc nhiễm trùng do Giardia lamblia cùng có thể làm gia tăng sản sinh hơi trong lòng ruột gây ra chướng bụng, đau bụng, ỉa lỏng và đầy hơi.

KHÓ TIÊU DO BỆNH NGOÀI ĐƯỜNG RUỘT

Một số bệnh ngoài đường ruột có thể gây ra khó tiêu do các cơ chế ít được biết đến. Chẳng hạn khó tiêu có thể là triệu chứng trong suy tim, lao phổi, bệnh ung thư và tăng urê-máu. Tương tự, có đủ các loại thuốc như aspirin các thuốc chống viêm không thuộc nhóm corticoid và các corticoid có thể gây ra triệu chứng khó tiêu vì lý do các thuộc tính sinh loét của chúng.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN NGƯỜI BỆNH CÓ TRIỆU CHỨNG KHÓ TIÊU

Khó tiêu được xem là vấn đề chẩn đoán khó khăn, một thử thách vì lý do bản chất không đặc hiệu trong cách biểu hiện của nó. Điều cơ bản trong việc đánh giá chứng khó tiêu là có được nội dung mô tả chi tiết và rõ ràng các triệu chứng đặc hiệu, nhất là cách người bệnh định nghĩa thuật ngữ *khó tiêu*. Bản chất chứng khó tiêu, tần số và thời gian xuất hiện của nó, mối quan hệ của nó với các bữa ăn, và những tình huống đặc biệt, khiến nó vượng phát hoặc thuyên giảm phải được làm sáng tỏ. Các triệu chứng tiêu hóa đi kèm như buồn nôn và nôn, các lần đại tiện không bình thường, ỉa lỏng, ỉa mỡ và ỉa phân đen phải được xem xét và phải đánh giá được tình trạng dinh dưỡng, sức thèm ăn và những thay đổi trọng lượng. Phải hỏi kỹ bệnh sử trong việc đánh giá tổng trạng người bệnh, kể cả sự hiện diện khả dĩ các bệnh ngoài ruột có thể sinh ra chứng khó tiêu. Việc đánh giá kỹ lưỡng các yếu tố tâm lý là điều mấu chốt là vì chúng thường đóng vai trò căn nguyên hay góp phần vào những vấn đề của người bệnh. Sự lo âu, các triệu chứng trầm cảm và hysteria có tầm quan trọng đặc biệt. Khám thực thể ít khi xác lập được chẩn đoán đặc hiệu, song có thể hữu ích trong việc phát hiện các bệnh trong các hệ cơ quan khác khả dĩ ảnh hưởng đến hoạt động của ruột (ví dụ suy tim xung huyết). Phải xét nghiệm phân xem có máu kín đáo không và xem phân.

Có cần tiếp tục thăm dò nữa hay không là tùy bản chất riêng biệt của điều phàn nàn của người bệnh và tuổi người bệnh (chẳng hạn khả năng ung thư dạ dày- ruột nhiều hơn ở người lớn tuổi). Dau bụng có thể đánh giá bằng chụp rơnghen thực quản, dạ dày, ruột non, ruột kết, tụy và đường ruột. Soi thực quản dạ dày, nội soi chụp tụy đường mật, soi đại tràng xich ma hoặc soi ruột kết cũng có thể hữu ích hoặc cần thiết. Mặt khác, ở người bệnh dưới 30 tuổi có đau thượng vị điển hình của bệnh loét thì các kỹ thuật chẩn đoán thường quy chưa chắc đã phát hiện được các bệnh nặng (chẳng hạn như carcinom dạ dày) và thường cho kết quả âm tính; do vậy, việc thử dùng thuốc chống acid theo kinh nghiệm hoặc các thuốc phong bế H_2 có thể là thích hợp trước khi tiến hành tét chẩn đoán khác. Ở những người kêu hay ợ hơi thì chỉ cần chứng minh rằng nuốt hơi sinh ra các triệu chứng đó là đủ xác nhận chẩn đoán và giúp người bệnh bỏđược tập quán này. Những người bệnh phàn nàn có hơi quá nhiều, phồng hơi, chướng bụng và ợ hơi phải được hỏi kỹ về khẩu vị và quan hệ giữa các triệu chứng với các thức ăn đặc biệt. Trong một số trường hợp, việc loại bỏ một số thực phẩm khỏi chế độ ăn (ví dụ sữa) rồi thử cho ăn lại có thể xác nhận vai trò của thực phẩm này trong việc gây ra các triệu chứng của người bệnh. Trong các trường hợp khác, việc đánh giá chi tiết hơn, gồm xét nghiệm phân tìm sợi cơ, chất béo và các ký sinh vật như Giardia lamblia, làm tét hơi thở phát hiện kém hấp thu carbohydrat và các thủ nghiệm tính vận động của ruột có thể là hữu ích.

Ngay cả sau khi có đầy đủ các xét nghiệm chẩn đoán kỹ lưỡng rồi, nhiều trường hợp khó tiêu hóa ra vẫn chưa lý giải được rõ ràng. Một số trong các trường hợp này có nguyên nhân tâm lý và có thể đáp ứng với trị liệu tâm thần học. Một số khác được xem là những rối loạn tinh tế về mặt sinh lý không thể phát hiện được gì bằng các phương pháp chẩn đoán thông dụng sẵn có. Trong một số trường hợp khác, dùng thử các thuốc đối kháng dopamin theo kinh nghiệm, làm tăng tính vận động dạ dày - ruột có thể là hữu ích. Còn một số trường hợp khác được xem là giai đoạn đầu của một bệnh thực sự và chỉ có thể chẩn đoán được bằng các kỹ thuật thông thường vào giai đoạn muộn hơn mà thôi. Do vậy, việc đánh giá chung cục chứng khó tiêu đòi hỏi người thày thuốc khám bệnh phải cực kỳ nhạy bén, cần cù và nhiệt tâm.

34. CHÁN ĂN,BUỒN NÔN VÀ NÔN

CHÁN ĂN Chán ăn hoặc mất cảm giác thèm ăn là một triệu chứng đáng chú ý trong rất nhiều chứng bệnh ruột và ngoài ruột. Phải phân biệt rõ ràng chán ăn với cảm giác no nê và với sự không dung nạp thức ăn đặc hiệu nào đó. Chán ăn xuất hiện trong nhiều bệnh và vì vậy *bản thân nó ít có giá trị chẩn đoán đặc hiệu*. Người ta còn ít biết đến cơ chế theo đó cảm giác đói và cảm giác thèm ăn bị thay đổi trong các tình trạng bệnh lý khác nhau. Bình thường ra, cảm giác muốn ăn được điều hòa bởi hai trung tâm vùng dưới đồi - một "trung tâm cho ăn' ("feed ing center") ở bên và một "trung tâm no" ở bụng giữa. Trung tâm sau ức chế trung tâm ăn tiếp theo một bữa ăn, dẫn tới cảm giác no nê. Có một bằng chứng nào đó gợi ra rằng chất peptid não - ruột cholecystokinin (CCK) có một tác dụng làm cho no nê và có liên quan đến sự điều hòa ứng xử ăn uống.

Chán ăn thường gặp trong các bệnh đường dạ dày - ruột và gan. Chẳng hạn, nó có thể đến trước khi xuất hiện vàng da trong viêm gan hoặc có thể là một triệu chứng nổi bật trong carcinom dạ dày. Khi có bệnh ruột thì phải phân biệt rõ ràng chán ăn với *chứng sợ ăn* (sitophobia) hoặc sợ ăn thực sự vì lý do có cảm giác khó chịu đi kèm với bệnh này. Trong các trường hợp như vậy, sự thèm ăn có thể vẫn còn song ăn thì không được. Sợ ăn có thể gặp, chẳng hạn, trong bệnh viêm ruột non cục bộ (nhất là có tắc một phần) hoặc ở người bệnh có loét dạ dày sau khi cắt bỏ toàn phần hoặc một phần.

Chán ăn cũng có thể là một đặc điểm nổi bật của các bệnh nặng ngoài ruột. Chẳng hạn, trong suy tim xung huyết nặng, người bệnh có thể rất chán ăn và thường có kèm nhiễm độc glucosid trợ tim. Chán ăn có thể là một triệu chứng chính ở những người bệnh tăng urê-máu, suy hô hấp và các bệnh nội tiết (ví dụ, cường năng cận giáp, bệnh Addison, và giảm năng toàn bộ tuyến yên). Chán ăn cũng thường đi theo những xáo trộn do nguyên nhân tâm lý, chẳng hạn như lo âu và trầm cảm. Chán ăn tâm thần được bàn tới ở chương 73.

BUỒN NÔN VÀ NÔN Buồn nôn và nôn có thể xuất hiện riêng rẽ nhau, song nói chung chúng gắn

bó với nhau chặt chẽ thành thủ, theo quy ước, người ta thường cho là một. *Buồn nôn* nói lên cảm giác muốn nôn ngay lập tức, thường liên quan đến họng hoặc thượng vị. *Nôn* chỉ là hiện tượng các chất trong dạ dày bị bắt buộc đẩy ra khỏi mồm; *nôn oẹ* (retching) chỉ một hoạt động hô hấp nhịp nhàng, nặng nhọc thường đến trước khi nôn. *Nôn vọt* cực kỳ mạnh là một hình thái đặc biệt của nôn mang một ý nghĩa riêng vì nó có thể là dấu hiệu tăng áp lực nội sọ.

Buồn nôn thường có trước hoặc đến sau nôn. Nó thường đi kèm với giảm hoạt tính chức năng của dạ dày và những thay đổi tính chuyển động của ruột tá và ruột non. Đi kèm với buồn nôn nặng thường là có biểu hiện hư biến hoạt tính tự chủ (đặc biệt đối giao cảm): da xanh tái, vã mồ hôi, ứa nước bọt, và đôi khi có kèm hạ huyết áp và nhịp tim chậm (hội chứng cường phế vị). Trong trường hợp này người bệnh cũng thường thấy chán ăn.

Tiếp theo một giai đoạn buồn nôn là một khoảng thời gian ngắn ọe, một trình tự các sự kiện vận động nội tạng và thân thể không tự chủ xuất hiện, dẫn tới nôn. Dạ dày đóng một vai trò tương đối thụ động trong quá trình nôn, lực nôn vọt chủ yếu là do hệ cơ thành bụng tạo ra. Khi thư giãn đáy dạ dày và cơ vòng dạ dày - ruột, thì sự co bóp mạnh cơ hoành và thành bụng đã làm tăng vọt áp lực trong ổ bụng. Hiện tượng này, cùng với co bóp theo hình vòng của môn vị dạ dày, dẫn tới kết quả đẩy các chất chứa trong dạ dày lên thực quản. Rồi áp lực gia tăng trong lồng ngực khiến thức ăn trong thực quản chuyển lên mồm. Sự đảo ngược hướng bình thường của nhu động thực quản có thể đóng vai trò trong quá trình này. Phản xạ nâng phần hầu mềm lên trong động tác nôn ngăn không cho thức ăn đi vào mũi họng, còn phản xạ đóng thanh môn và ức chế thở ngăn thức ăn không bị hít vào phổi.

Nôn liên tiếp có thể có những hậu quả tai hại trong một số các con đường khác nhau. Quá trình nôn, nếu mạnh quá có thể làm vỡ thực quản do sức ép (hội chứng Boerhaave) hoặc rách niêm mạc tại vùng góc tim thực quản, gây ra nôn ra máu ào ạt (hội chứng Mallory-Weiss). Nôn dài ngày có thể làm mất nước và mất các chất chế tiết dạ dày (nhất là acid clohydric), gây nhiễm kiềm chuyển hóa kèm hạ kali máu. Sau cùng, trong các trạng thái suy sụp hệ thần kinh trung ương (hôn mê...) các chất chứa trong dạ dày có thể hít vào phổi và hậu quả là viêm phổi do hít.

Cơ chế nôn Động tác nôn đặt dưới sự kiểm soát của hai trung tâm hành tủy có chức năng riêng biệt: *trung tâm nôn* và *trung tâm phát động hóa thụ thể* (*). Hai trung tâm này nằm sát cạnh nhau gần các trung tâm khác của thân não điều hòa các chức năng vận mạch và tự chủ. Trung tâm nôn điều hòa và chỉnh hợp động tác nôn thực sự. Nó tiếp nhận kích thích hướng tâm từ đường ruột và các bộ phận khác của cơ thể, từ các trung tâm vỏ não cao hơn, nhất là cơ cấu mê lộ, và từ vùng phát động hóa thụ thể. Các dây thần kinh ly tâm quan trọng trong nôn là các dây thần kinh hoành (tới các hoành), các dây thần kinh tủy sống (tới cơ thành bụng) và các dây thần kinh nội tạng ly tâm (tới dạ dày và thực quản).

Vùng phát động hóa thụ thể cũng định vị tại hành tủy song riêng nó không có khả năng đóng vai trò trung gian trong động tác nôn. Hoạt hóa vùng này sẽ tạo ra các xung động ly tâm để tới trung tâm nôn ở hành tủy, đến lượt nó phát khởi động tác nôn. Các thụ thể dopamin trong vùng phát động hóa thụ thể có thể được hoạt hóa bởi nhiều kích thích, kể cả thuốc chẳng hạn như apomorphin và levodopa, sau khi khử carboxyl-hóa thành dopamin.

Các dẫn chất phenothiazin chẳng hạn, như procloperazin và metoclopramid ức chế các thụ thể dopamin ở não và có thể có hiệu lực chống lại cả buồn nôn và nôn.

Metoclopramid là nguyên mẫu của các chất đối kháng dopamin có chọn lọc gọi là các *benzamid thay thế*. Ngược lại đối với phenothiazin, có tác dụng khống chế tiết cholin, metoclopramid có tác dụng tiết cholin mạnh. Các tác dụng này, cùng với tác dụng đối kháng dopamin của nó, khiến metoclopramid trở thành một tác nhân hữu ích ngang hoặc hơn các thuốc chẳng hạn như procloperazin trong điều trị nôn hoặc buồn nôn. Liều uống thông thường là 10mg bốn lần trong ngày. Metoclopramid cũng có hiệu lực trong việc đẩy nhanh quá trình thanh lọc thực quản, khiến dạ dày đẩy nhanh thức ăn đi và rút ngắn đường vận chuyển ruột non. Thuốc này có thể được dùng tiêm tĩnh mạch với liều lượng 1 tới 3mg/kg để dự phòng trước khi dùng các thuốc hóa trị liệu mạnh hơn (ví dụ cisplatin).

Phân loại lâm sàng Buồn nôn và nôn là những biểu hiện thường gặp của các bệnh thực thể và chức

(*) Chemoreceptor trigger zone.

năng. Các cơ chế đích thực phát động nôn trong các trạng thái lâm sàng khác nhau thì chưa hiểu biết được đầy đủ khiến việc phân loại các cơ chế có khó khăn. Các phạm trù được nêu ra dưới đây để minh họa một số trong nhiều bệnh cơ thể có buồn nôn hoặc nôn.

Nhiều *cấp cứu ổ bụng cấp tính* đưa tới "bụng ngoại khoa" đều có kèm buồn nôn và nôn. Nhất là, nôn có thể gặp trong một quá trình viêm của một nội tạng như trong viêm ruột thừa cấp hoặc viêm túi mật cấp, tắc ruột hoặc viêm phúc mạc cấp

Trong nhiều bệnh có chứng *khó tiêu mạn tính* (xem chương 33), buồn nôn và nôn có thể là triệu chứng nổi bật. Nôn có thể là tự phát hoặc tự gây ra và có thể đưa đến làm giảm các triệu chứng chẳng hạn như trong bệnh loét không biến chứng. Buồn nôn và nôn có thể đi kèm chướng bụng và đau thấy trong các hội chứng nuốt phải hơi. Thường ở những người bệnh có khó tiêu mạn tính, buồn nôn và nôn có thể do các thức ăn đặc biệt gây ra (ví dụ các thức ăn nhiều chất béo) vì các lý do chưa được rõ.

Các bệnh *nhiễm trùng toàn thân cấp tính* có sốt, nhất là ở trẻ nhỏ, thường có kèm nôn và thường có cả ỉa chảy nặng. Cơ chế theo đó các bệnh nhiễm trùng ở xa đường tiêu hóa gây ra các triệu chứng này thì không rõ. Các bệnh nhiễm trùng đường ruột do virut, vi khuẩn và ký sinh vật có thể kèm buồn nôn nhiều và nôn nặng, thường có kèm ỉa lỏng. Buồn nôn nhiều và nôn nặng có thể là triệu chứng nổi bật trong viêm gan do virut, ngay cả trước khi xuất hiện vàng da.

Các bệnh của hệ thần kinh trung ương dẫn tới tăng áp lực nội sọ có thể có nôn, thường là nôn vọt. Do vậy phù não do viêm, thiếu oxy não, tràn dịch não cấp diễn, ung thư, v.v..., có thể có biến chứng nôn. Các bệnh của bộ máy mê lộ và các liên kết trung ương của nó sinh ra chóng mặt có thể có kèm nôn và buồn nôn hay nôn ọe. Viêm mê đạo cấp tính và bệnh Ménière là các ví dụ về các rối loạn như vậy. Các chứng nhức đầu migren, các cơn tabet và viêm màng não cấp là những ví dụ bổ sung của các bệnh của hệ thần kinh trung ương có thể gây nôn. Trong pha phản ứng của hạ huyết áp có ngất, cũng có thể có buồn nôn và nôn.

Buồn nôn và nôn nặng có thể xảy ra trong *nhồi máu cơ tim cấp* nhất là thành sau của tim. Buồn nôn và nôn cũng có thể gặp trong *suy tim xung huyết*, có lẽ có liên quan đến xung huyết gan. Cần luôn luôn nhớ là các triệu chứng này có thể do thuốc gây ra (ví dụ opi hay digital) ở những người bệnh suy tim.

Buồn nôn và nôn thường đi kèm nhiều *bệnh nội tiết*, gồm nhiễm toan đái tháo đường và suy thượng thận nhất là cơn khủng hoảng thượng thận (hội chứng suy thượng thận cấp diễn - ND). Chứng nôn nghén lúc bắt đầu có chửa là một trường hợp khác của nôn và buồn nôn có lẽ có liên quan đến các thay đổi nội tiết.

Các phản ứng phụ của nhiều thuốc và hóa dược gồm buồn nôn và nôn. Trong một số trường hợp, các triệu chứng này do kích ứng dạ dày kích thích trung tâm nôn ở hành tủy. Ăn phải một độc tố nào đó (ví dụ nhiễm độc thức ăn) cũng có thể gây nôn cấp diễn.

Nôn do nguyên nhân tâm lý có nghĩa là nôn có thể xảy ra như một phần của bất cứ một căng thẳng cảm xúc nào trên một cái nền nhất thời hay dai dẳng hơn nằm trong một rối loạn tâm thần. Quan sát kỹ lưỡng sẽ phát hiện được chứng bệnh này đúng là một thứ trào ngược (trớ) chứ không phải nôn và sút cân không tương xứng chút nào với điều mô tả của người bệnh về tần số và mức độ nghiêm trọng của nôn. Như được bàn tới ở chương 73, chán ăn tâm thần là một rối loạn cảm xúc có thể đi kèm không những chán ăn mà cả nôn nữa. Thường thì những người bệnh có những rối loạn cảm xúc và nôn vẫn giữ được một trạng thái dinh dưỡng tương đối bình thường vì lý do chỉ nôn một ít thức ăn mà thôi.

Chẩn đoán phân biệt. Nôn phải phân biệt với *trớ*, có nghĩa là đẩy thức ăn ra mà không có co thắt cơ hoành bụng, là một phản động tác nôn. Trớ ra các thức ăn trong thực quản có thể xảy ra với co khít thực quản hoặc túi phụ thực quản. Trớ ra các chất chứa dạ dày thường gặp trong bất lực cơ vòng dạ dày - thực quản, nhất là trong thoát vị khe thực quản hoặc kết hợp với bệnh loét, thường có xảy ra trong co thắt môn vị.

Những mối liên quan thời gian giữa nôn với bữa ăn có thể giúp cho chẩn đoán. Nôn xuất hiện ưu thế vào buổi sáng thường gặp khi bắt đầu có chửa và tăng urê-máu. Viêm dạ dày do uống rượu thường đi kèm nôn sáng sớm, cái gọi là nôn khan. Nôn sau khi ăn có thể nghĩ tới co thắt môn vị hoặc viêm dạ

dày. Mặt khác, nôn xảy ra 4 đến 6 giờ hoặc lâu hơn sau bữa ăn và nôn ra những lượng lớn thức ăn không tiêu thường biểu thị có ứ đọng thức ăn trong dạ dày (ví dụ mất trương lực dạ dày trong đái tháo đường hay tắc môn vị). Tuy vậy, trong ứ đọng thức ăn dạ dày, cũng có thể nôn sớm (ví dụ 30 đến 90 phút) sau một bữa ăn.

Điểm đặc trưng của chất nôn cho ta các đầu mối để chẩn đoán. Nếu chất nôn có chứa acid clohydric tự do thì tắc có thể là do một ổ loét; nếu không có acid clohydric tự do thì phù hợp với ung thư dạ dày hơn. Chất nôn có mùi phân hoặc thối phản ánh kết quả của tác dụng vi khuẩn đối với các chất chứa trong ruột. Nôn như vậy có thể gặp trong tắc ruột phần thấp, viêm màng bụng hoặc rò dạ dày - ruột kết. Chất mật thường hiện diện trong các chất chứa dạ dày khi nào nôn kéo dài. Nó không có ý nghĩa trừ phi nó hiện diện thường xuyên với lượng lớn, lúc này có thể có ý nghĩa là có một thương tổn tắc dưới bóng Vater. Có máu trong chất chứa dạ dày thường biểu hiện chảy máu ở thực quản, dạ dày hoặc tá tràng.

35. TĂNG CÂN VÀ SÚT CÂN

NGUYÊNLÝCHUNG Ở người bình thường, trọng lượng được ổn định vì lý do lượng calori ăn vào phù hợp với lượng calori tiêu dùng nhờ hoạt tính phối hợp của các trung tâm "ăn" và "no" được cho là định vị tại vùng dưới đồi. Các tín hiệu điều hòa tương tác giữa các trung tâm này chưa được biết tới; sự điều hòa có thể do nhiều yếu tố và người ta cho rằng cả các cơ chế kiểm soát ngắn hạn lẫn dài hạn được huy động. Dù là cơ chế gì thì bình thường ra hệ thống vẫn có hiệu lực suốt các giai đoạn hàng tháng tới hàng năm.

Tăng thêm hay mất đi khối mô tế bào là do thế cân bằng thực giữa lượng calori ăn vào và lượng calori tiêu dùng quyết định. Lượng calori đưa vào được xác định bởi tính sẵn có và tính hấp dẫn của thực phẩm và các yếu tố cảm xúc, thực thể. Khối năng lượng tiêu dùng là do chuyển hóa cơ bản và hoạt động thể lực quyết định. Chuyển hóa cơ bản được định nghĩa là nhu cầu calori toàn phần khi cơ thể ở trong tư thế nằm, không vận động ngoại trừ thở nhẹ, nghĩa là năng lượng cần để duy trì tính toàn vẹn cấu trúc và chức năng của cơ thể mà không có hoạt động thể lực. Bình thường ra, chừng một nửa lượng calori ăn vào hàng ngày được các quá trình cơ bản tiêu thụ. Những người hoạt động tiêu dùng chừng 40 phần trăm số calori trong hoạt động thể lực; các lực sĩ có thể sử dụng tới 50 phần trăm hoặc nhiều hơn số năng lượng đưa vào, trong tập luyện. Những người sống tĩnh tại vì lý do tập quán, bệnh tật, béo phì có thể tiêu thụ ít hơn nhiều trong hoạt động. Ở người không béo phì, người không sống tĩnh tại thì 10 phần trăm lượng calori ăn vào được thải ra dưới dạng nhiệt đi kèm với hấp thu thức ăn, một quá trình gọi là sinh nhiệt thuộc ăn uống. Phần năng lượng này, trước đây được gọi là tác động động học đặc hiệu, bây giờ thường được xem là một thành phần riêng rẽ của chi phí năng lượng. Nhiệt được sinh ra trong và sau khi tập luyện và được thải ra để duy trì nhiệt (sự sinh nhiệt điều hòa) được bao gồm trong chi phí năng lượng của hoạt động thể lực và chuyển hóa cơ bản.

Thay đổi thể trọng nếu là do tự ý thay đổi chế độ ăn hay luyện tập thì không bao giờ đáng quản ngại cả; mặt khác, thay đổi trọng lượng mà chưa tìm thấy nguyên nhân mặc dầu đã xem xét kỹ thì thường là lý do đến khám thày thuốc và đó thường biểu thị sự hiện diện của bệnh. Thay đổi trọng lượng có thể phản ánh suy biến hoặc trong khối mô tế bào hoặc trong thành phần dịch cơ thể. Sụt cân nhanh thường do mất dịch. Ngay cả khi khối mô tế bào đang thay đổi thì tăng hay sút cân vẫn đóng một vai trò quan trọng trong thay đổi trọng lượng định lượng được, nhất là trong một thời gian ngắn. Điều này được minh họa trong bảng 35-1, ở đây thành phần của trọng lượng mất đi được ước lượng trong một giai đoạn 24 ngày ở 13 người đàn ông bình thường nhịn đói một phần (hàng ngày đưa vào 1010 kcal). Trong 3 ngày đầu, 70 phần trăm giảm trọng lượng là do mất nước, còn các giai đoạn tiếp theo sụt cân chủ yếu là do giảm protein và chất béo. Vai trò của dịch thay đổi như vậy cắt nghĩa vì sao không thể dùng một công thức cố định để dự báo sút hay tăng trọng lượng được. Người ta thường nhấn mạnh rằng một sự thay đổi thực 7.700 kcal sẽ kéo theo một thay đổi 1 kg trong khối cơ thể (3500 kcal/pao). Tuy các ước lượng này là hợp lý đối với những thay đổi dài

hạn trong việc lấy calori vào, song chi phí rõ ràng số calori cho 1 kg tăng hay sụt trọng lượng lại biến thiên với tình trạng chuyển dịch nước đi kèm. Trong các thực nghiệm được tóm tắt trong bảng 35-1, chẳng hạn, chỉ có một cân bằng âm tính 2596 kcal không thôi cũng đủ dẫn tới kết quả làm mất đi một kilogam thể trọng giữa ngày thứ nhất và thứ ba, trong khi giữa các ngày 22 và 24, mất một kilogam đòi hỏi thiếu hụt 8700 kcal.

Bảng 35-1. Tỷ lệ phần trăm các thành phần của sụt trọng lượng trung bình hàng ngày ở 13 thanh niên nam nhịn đói một phần trong 24 ngày

Ngày	Sụt trọng lượng trung bình (kg/ngày)	Nước %	Chất béo %	Protein %	Dương lượng calori của sụt trọng lượng kcal/kg
1-3	0,80	70	25	5	2596
11-13	0,23	19	69	12	43
22-24	0,17	0	85	15	700

Nói chung, nếu tăng hay sụt trọng lượng diễn ra trong thời gian nhiều tuần hoặc nhiều tháng, thì điều an tàn là phải đánh giá được khối mô tế bào đã thay đổi như thế nào, tăng hoặc sụt trọng lượng chỉ giới hạn trong thời gian mấy ngày thì có thể chỉ do mất nước thôi. Đôi khi mất khối tế bào mô thực sự lại bị tình trạng ứ dịch che lấp như trong trường hợp người bệnh xơ gan xuất hiện cổ trướng hoặc người bệnh chán ăn tâm thần có phù đáng kể.

TĂNG CÂN

Nếu béo phì là một điều quan tâm lớn của công chúng về mặt sức khỏe (xem chương 317) thì việc chẩn đoán thường là không rắc rối. Những người béo phì thường từ chối ăn nhiều, song tình trạng có thể được đánh giá bằng cách lập bảng liệt kê lương thực, thực phẩm thực sự được ăn và xác định thành phần calori của nó từ các bảng chuẩn bằng cách thẩm vấn gia đình và bạn bè người bệnh.

Bất luận bệnh sử ra sao, lấy vào thừa calori là nguyên nhân béo phì trong phần lớn các trường hợp. Hiếm thấy các nguyên nhân bệnh lý. Ở người lớn, hội chứng Cushing có thể do béo phì mắc phải ở một người trước đó không béo phì, song chẩn đoán thường dựa vào kiểu phân bố mỡ và cảnh tượng lâm sàng. Các bệnh nội tiết khác như giảm năng tuyến giáp, giảm năng tuyến sinh dục và các u chế tiết insulin thường được liệt kê trong bảng chẩn đoán phân biệt béo phì, song không được xem là có vấn đề chẩn đoán có ý nghĩa. Những bệnh bẩm sinh gây béo phì chẳng hạn như các hội chứng Prader Willi, Laurence-Moon-Biedl và Alstrom dễ dàng được nhận biết và xuất hiện sớm. Ít khi một bệnh dính líu đến dưới vùng đồi, nhất là u não hầu, lại có thể gây béo phì mắc phải. Tuy vậy, không có chỉ định thăm dò sâu rộng hệ thần kinh trung ương trong béo phì nếu không có các triệu chứng nghi ngờ (nhức đầu, giảm thị lực, nôn hoặc thay đổi nội tiết).

SÚT CÂN

Sút cân mà không có lý do về ăn uống là một vấn đề còn nghiêm trọng hơn cả tăng cân vì có nguy cơ lớn là một bệnh thực thể. Các cơ chế bao gồm giảm sức thèm ăn, chuyển hóa gia tăng, và mất calori trong nước tiểu hoặc phân; tác động riêng rẽ hoặc phối hợp với nhau. Không thể nào thống kê hết tất cả mọi bệnh có khả năng làm sụt cân, song trong một nghiên cứu định hướng có tới 26 phần trăm người bệnh không thể xác định được một bệnh thực thể hay tâm thần nào khá dễ quy cho lý do gây sút cân. Nếu không bị kiềm chế và có triệu chứng thì bất cứ một bệnh nặng nào cũng có thể gây sút cân; cơ chế thông thường là chán ăn hoặc các hậu quả sinh lý bệnh trực tiếp (ví dụ xung huyết gan và đường dạ dày ruột trong suy tim phải) hoặc do khó chịu và trầm cảm.

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG. Sút cân ban đầu lúc khởi phát đái tháo đường chủ yếu do mất dịch và bài

niệu thẩm thấu vì tăng đường - máu. Tiếp theo là mất khối lượng mô tế bào trong thể phụ thuộc insulin là hậu quả tiêu kiệt calori (hậu quả của glucose niệu) và các dị thường hormon là đặc trưng của bệnh. Thiếu hụt insulin và thừa glucagon dẫn tới hậu quả làm giảm tổng hợp protein và chất béo và đồng thời làm tăng quá trình tiêu protein và tiêu lipit, thành thử trạng thái năng lượng thực mang tính dị hóa. Sút cân trong đái tháo đường thường đi kèm với ăn nhiều.

BỆNH NỘI TIẾT Sút cân tuy không thể tránh được (thực vậy, nhiễm độc giáp ít khi gặp ở một người bệnh tăng cân) song lại là thường gặp trong ưu năng giáp. Tăng sức thèm ăn và ăn nhiều là nguyên tắc, và người bệnh thường tiêu thụ một chế độ ăn giàu carbohydrat. Sự tiêu phí calori là đáng kể, trước hết do tăng chuyển hóa cơ bản, song tăng hoạt tính vận động cũng đóng một vai trò. Cơ chế phân tử theo đó nhiễm độc giáp làm sút cân chưa xác lập được, song người ta cho rằng hormon tuyến giáp làm tăng hoạt tính men natri-kali adenosin triphosphataza (ATPaza) trong nhiều mô tế bào, gợi ra rằng hiệu năng của các calori ăn vào giảm đi là do chu kỳ tổng hợp adenosin triphosphat (ATP) trở thành vô hiệu và bị phá vỡ cùng với năng lượng mất đi dưới dạng nhiệt. Trong ưu năng tuyến giáp vô cảm, sút cân và sự ốm yếu có thể là triệu chứng nổi bật mà ít có biểu hiện kích động và các triệu chứng khác. Một nguyên nhân khác làm sút cân là chuyển hóa quá mức do u tế bào ưa crôm, mà tác nhân khởi phát là sự giải phóng catecholamin. Thiểu năng toàn bộ tuyến yên và thiểu năng thượng thận cũng có thể có kèm sút cân, phần lớn như là hậu quả của giảm sức thèm ăn sau thiếu hụt cortisol.

BỆNH DẠ DÀY RUỘT Chứng ỉa mỡ nhìn thấy hay kín đáo do bệnh ỉa mỡ, viêm tụy mạn, hoặc bệnh xơ nang có thể làm sút cân mặc dầu ăn rất nhiều. Ỉa chảy mạn tính do bệnh viêm ruột (kèm hay không kèm lỗ rò) hoặc ký sinh vật, bệnh thực quản có luồng trào ngược hoặc nôn, và ngay cả bệnh loét thông thường phải được xem xét trong chẩn đoán phân biệt. Cơ chế sút cân trong bệnh đường ruột thường là do ăn kém hoặc hấp thu kém, dành rằng viêm bản thân nó cũng đóng một vai trò sút cân của bệnh viêm loét ruột kết và viêm cục bộ ruột non.

NHIỄM TRÙNG Bao giờ cũng phải tìm ra bệnh nhiễm trùng kín đáo ở những người bệnh sút cân không cắt nghĩa được. Đứng đầu bảng phải là bệnh lao, bệnh nấm, áp xe do amip, và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp. Cơ chế có thể là vừa chán ăn vừa gia tăng các nhu cầu chuyển hóa tế bào do viêm gây ra. Glucagon có thể đóng một vai trò trong cân bằng nitơ âm và hao phí mô tế bào của quá trình viêm song tình trạng dị hóa có lẽ cùng đòi hỏi những thay đổi trong các hormon khác.

BỆNH ÁC TÍNH Bệnh ác tính kín đáo có lẽ là nguyên nhân quan trọng nhất gây sút cân mà không có dấu hiệu và triệu chứng đáng kể. Trong việc tìm kiếm bệnh ác tính, phải đặc biệt nhấn mạnh đến đường dạ dày ruột, tụy và gan. U lympho và tăng bạch cầu bao giờ cũng phải được cứu xét. Khi còn yên lặng (ngoại trừ sút cân) bệnh ác tính có thể xuất hiện ở bất cứ cơ quan nào, song đường dạ dày ruột là vị trí thường gặp nhất. Các cơ chế sút cân trong ung thư thay đổi, và nhiều yếu tố thường cùng đóng một vai trò. Chẳng hạn, mặc dầu chán ăn hầu như có ở ung thư tụy, song kém hấp thu cũng thấy đóng vai trò ưu thế, thường có tăng cân khi cho dùng enzym tụy. Trong các u khác, nhất là u limphô và bệnh bạch cầu cơ chế có thể là tăng chuyển hóa cùng với hao phí calori.

BỆNH TÂM THẦN Bệnh tâm thần kinh điển có sút cân rất nhiều là chán ăn do tâm thần (chương 73). Các chứng bệnh hoán chuyển, tâm thần phân liệt, và trầm cảm cũng có thể làm sút cân do ăn kém. Một khi bệnh thực thể vừa gây chán ăn vừa gây trầm cảm bị loại trừ rồi, thì thông thường bản chất tâm thần của vấn đề sẽ được sáng tỏ.

BỆNH THẬN Một trong các biểu hiện sớm nhất của tăng urê-máu là chán ăn. Do vậy, hết thảy mọi bệnh nhân sút cân không giải thích được đều phải được tiến hành các tét sàng lọc chức năng thận.

TÓM TẮT

Sút cân thường đặt ra vấn đề chẩn đoán nhiều hơn là tăng cân, và thường là dấu hiệu của một bệnh thực thể nghiêm trọng. Nếu sút cân có kèm ăn nhiều thì chẩn đoán chắc là bệnh đái tháo đường, nhiễm độc giáp hoặc kém hấp thu; ít gặp hơn: bệnh bạch cầu, u lympho hoặc u tế bào ưa crôm gây sút cân đồng thời ăn nhiều. Nếu ăn vẫn bình thường hoặc giảm thì bệnh ác tính, nhiễm trùng, bệnh thận, các hội chứng tâm thần, hoặc thiếu hụt nội tiết thường gặp hơn.

36. TÁO BÓN, ỈA CHẢY VÀ CÁC RỐI LOẠN HẬU MÔN - TRỰC TRÀNG

CHỨC NĂNG BÌNH THƯỜNG CỦA ĐẠI TRÀNG

Mỗi ngày có chừng 9 lít dịch đi vào đường tiêu hóa; 2 lít được xem là dịch ăn uống và số còn lại và từ tuyến nước bọt, dạ dày, túi mật, tụy và ruột là các chất chế tiết cần để cung cấp một môi trường thích hợp cho sự tiêu hóa. Phần lớn lượng dịch này được hấp thu ở phần trên ruột non. Chừng một lít chứa các cặn bã thức ăn không tiêu được và mảnh vụn tế bào đi qua van hồi manh tràng tới đại tràng. Ít giá trị dinh dưỡng còn lại sau khi quá trình tiêu hóa và hấp thu rộng lớn đã diễn ra trong ruột non. Chức năng chính của đại tràng là chuyển chất lỏng này ở hồi tràng thành phân rắn trước khi đẩy xuống trực tràng và tống ra ngoài. Nhiều quá trình sinh lý quan trọng chi phối chức năng bình thường của đại tràng, trong số này có sự *hấp thu* dịch và các điện giải; các *co bóp nhu động* giúp vào việc hòa trộn, làm khô và đẩy phân xuống trực tràng; và sau cùng là *đại tiện*.

Hấp thu dịch và điện giải (xem thêm chương 237). Ở các xã hội phương Tây nơi mà các thành phần sợi hay chế độ ăn tương đối thấp thì trọng lượng phân trung bình hằng ngày dưới 200g, mà 60 tới 80 phần trăm trong số này là nước. Do vậy đại tràng bình thường ra, hấp thu chừng 80 đến 90 phần trăm lượng dịch nó nhận được, và hiện tượng này diễn ra xuôn xẻ trong phạm vi năng lực của nó hấp thu tới 6 lít nước và 800 mEq natri mỗi ngày. Hấp thu dịch và điện giải chủ yếu diễn ra ở phần đại tràng lên và đại tràng ngang. Hấp thu nước diễn ra một cách thụ động, theo cơ chế thẩm thấu, tiếp theo sự vận chuyển chủ động các ion natri và clorua. Ngoài ra, bicacbonat được chế tiết để trao đổi với clorua. Bicacbonat chế tiết được chuyển đổi, một phần, thành cacbon dioxyt bằng cách phản ứng với các acid do vi khuẩn trong đại tràng sản xuất ra.

Thuật ngữ *ỉa chảy* nói chung chỉ số lần phân *nhiều* hoặc *lỏng*. Dựa vào các sự kiện sinh lý mô tả ở trên, ỉa lỏng có thể được định nghĩa một cách định lượng hơn là một lượng phân bài xuất quá 200g/ngày nếu thành phần sợi trong chế độ ăn thấp. Ỉa lỏng còn có thể phân loại dựa vào các cơ chế được trình bày trong bảng 36-1.

Bảng 36-1. Phân loại ỉa chảy

Typ	Cơ chế	Đặc tính của phân	Ví dụ
Chế tiết	↑ Chế tiết điện giải ↓ Hấp thu điện giải	Trong $Na^+ + K^+ = 2\times$ độ thẩm thấu Không có các chất đa định hình	Tả U tế bào đảo gây ỉa chảy Bệnh lý ruột do muối mật
Tiết xuất	Giảm hấp thu ở đại tràng; trào ra các tế bào và chất dạng keo	Mủ Có chất đa định hình Có máu đại thể hay vi thể	Viêm loét đại tràng Lỵ trực khuẩn Amip
Giảm hấp thu Thẩm thấu	Các phân tử trong lòng lòng ruột không thể hấp thu được	Trong $Na^+ + K^+ = 2$ độ thẩm thấu Không có chất đa định hình	Thiếu hụt men lactaza Thuốc tẩy chứa Mg^{2+}
Trở ngại giải phẫu	Giảm bề mặt hấp thu	Thay đổi	Cắt bỏ bán phần đại tràng Rò dạ dày đại tràng
Rối loạn tính vận động	Giảm thời gian tiếp xúc	Thay đổi	Ưu năng giáp Hội chứng ruột kích ứng

Trong *ỉa chảy do chế tiết*, dịch phân chứa nhiều natri và kali mất đi là do ruột giảm hấp thu và /hoặc chế tiết thừa điện giải. Trong *ỉa chảy thẩm thấu*, hấp thu nước giảm do tác dụng thẩm thấu của các đại phân tử trong ruột không thể hấp thu được. *Ỉa chảy xuất tiết* do một khối lượng gồm niêm mạc hoại tử, chất dạng keo, dịch và điện giải trào ra từ đại tràng bị viêm, ngoài ra đại tràng kém khả năng thực hiện chức năng hấp thu bình thường của nó. Lượng acid arachidonic và các sản phẩm chuyển hóa có trong niêm mạc bị viêm còn có thể làm tăng chế tiết ion. Những *trở ngại giải phẫu học* của ruột và các *rối loạn tính vận động* gây ra ỉa chảy là do giảm diện tích bề mặt hoặc giảm thời gian tiếp xúc cần thiết cho quá trình hấp thu.

Phân bố thần kinh và tính vận động của đại tràng Đại tràng và trực tràng được phân bố bởi các sợi thần kinh phóng thích norepinephrin, acetylcholin và nhiều chất dẫn truyền thần kinh khác, có thể bao gồm các amin có hoạt tính sinh học, các peptid và các nucleotid. Các tín hiệu phát ra từ trung ương nhờ các sợi của hệ thần kinh tự chủ, các cung phản xạ cấp vùng dành riêng cho "hệ thần kinh ruột" tự chủ, và các đáp ứng co bóp nội tại của cơ nhẵn, hết thảy đều dự một phần vào sự phối hợp tính vận động của đại tràng. Các dây thần kinh đối giao cảm, có chức năng kích thích co bóp nhu động cũng như chế tiết điện giải, chế ngự sự điều hòa hoạt tính vận động của đại tràng; trương lực gây tiết adrenalin ức chế sự kích thích giải phóng cholin và còn làm tăng hấp thu điện giải nữa. Sự chỉnh hợp chính xác hết thảy các chất trung gian thần kinh và không phải thần kinh của tính vận động đại tràng và chuyển vận ion vẫn chưa được hiểu biết tường tận.

Hoạt tính vận động cơ bản của đại tràng tương ứng với chức năng của nhiều phân đoạn khác nhau. Trong đại tràng lên, nơi phần lớn dịch được hấp thu, các co bóp ngược chiều, nhịp nhàng diễn ra là để kéo dài thời gian tiếp xúc của phân. Ở đại tràng giữa, các co bóp ngắn vẫn tiếp diễn với quá trình hấp thu trong khi phân dần dần được đẩy xuống đại tràng trái. Phần xa nhất của đại tràng, đặt dưới sự kiểm soát chặt chẽ nhất của hệ thần kinh, đẩy phân xuống dưới để chuẩn bị cho đại tiện. Ngoài ra, nhu động ào ạt diễn ra nhiều lần trong ngày. Là vì tính vận động đại tràng đóng một vai trò quan trọng trong cả hấp thu lẫn chuyển vận các thành phần tới trực tràng, nên những suy biến trương lực cơ, hậu quả của bệnh tật, của stress hoặc nhiều loại thuốc khác nhau sẽ có một vai trò quan trọng đối với chuyển vận của ruột. Xét thấy một số các tác nhân dược lý khả dĩ ảnh hưởng đến co bóp của cơ nhẵn, điều mấu chốt là phải khai thác kỹ tiền sử dùng thuốc trong khi thăm khám người bệnh mới bị táo bón hay ỉa chảy gần đây.

Đại tiện Phản xạ đại tiện được phát khởi bằng hiện tượng căng cấp diễn trực tràng. Khi hiện tượng này diễn tiến nhờ các trung tâm trên tủy sống, thì các co bóp đại tràng xích ma và trực tràng làm tăng áp lực bên trong trực tràng và còn làm bít góc trực tràng - xichma nữa. Rồi, sự thư giãn đồng thời các cơ vòng hậu môn trong và ngoài giúp cho phân thải ra ngoài. Hiện tượng này có thể được gia tăng bằng cách tăng áp suất trong ổ bụng do thao tác Valsava tạo ra. Ngược lại, người ta có thể chủ động ngăn cản đại tiện bằng co bóp tự chủ các cơ vân của phần cơ hoành chậu nhỏ và cơ vòng ngoài hậu môn. Giá trị chức năng của sự kiềm chế đại tiện có chủ định đòi hỏi ít cố gắng, song nếu lạm dụng cơ hội chống lại đại tiện sẽ dẫn tới hậu quả làm căng trực tràng mạn tính, làm giảm các hiện tượng đi tới, làm giãn trương lực và gây táo bón mạn tính.

ỈA CHẢY VÀ TÁO BÓN Các tập quán đại tiện của người bề ngoài có vẻ khỏe mạnh thay đổi rất nhiều . Vì lý do này, lời phàn nàn *ỉa chảy và táo bón* phải được đánh giá theo cung cách diễn tả của từng người bệnh. Điều quan trọng là phải khai thác một cách hợp lý các thông tin chi tiết về các hai triệu chứng này. Nếu người bệnh khai ỉa chảy thì điều quan trọng là phải đánh giá được thể tích cũng như số lần phân được bài xuất ra, và nếu có thể, quan sát trực tiếp một mẫu phân xem mật độ, máu, tính chất nhờn và mùi khó ngửi. Chẳng hạn đại tiện nhiều lần phân rắn số lượng ít có lẫn hơi, đó là điển hình của hội chứng ruột kích ứng, nó khác hẳn với cũng số lần đại tiện nhưng phân lỏng, lẫn máu. Cũng nên hỏi xem có tình trạng không kiềm chế được đại tiện hay không. Đại tiện không tự chủ ("ỉa dùn" - ND) là điều người bệnh khó nói, song lại là một thông tin chỉ ra một bất thường nào đó của cơ vòng hậu môn có khả năng chữa được. Từ *táo bón* có thể được người bệnh dùng để chỉ cả một loạt những thay đổi gồm giảm số lần đại tiện, một cảm giác hằng định phân đầy trong trực tràng mà đại tiện không hết, và đôi khi đại tiện đau do phân rắn hay

do bệnh quanh lỗ hậu môn. Phân quá rắn thì thường do tăng hấp thu dịch hậu quả của việc các chất chứa trong lòng ruột tiếp xúc lâu với niêm mạc ruột già do chuyển vận ruột chậm lại. Khi đánh giá triệu chứng ỉa chảy hay táo bón, điều quan trọng là phải xem xét tình trạng cảm xúc của người bệnh là vì trong nhiều trường hợp, việc phát khởi stress tâm lý mới đây là lý do chính gây rối loạn tập quán đại tiện. Tuy vậy, có thể rủi ro nếu coi đó là nguyên nhân, ngay cả khi mối quan hệ có vẻ đáng thuyết phục. Vì vậy, người ta khuyên nên sử dụng hợp lý các kỹ thuật labô, soi trực tràng, và chụp ronghen để đảm bảo chắc chắn không bỏ qua một bệnh thực thể.

Ỉa chảy cấp Ỉa chảy xuất hiện đột ngột ở một người khỏe mạnh thường là do một bệnh nhiễm trùng. Người ta quan sát thấy đủ loại triệu chứng đi kèm như sốt, nhức đầu, chán ăn, nôn, khó chịu và đau cơ song không thể dựa vào đó để phân biệt chắc chắn với các nguyên nhân do virut, vi khuẩn và động vật nguyên sinh được. Vì lý do tác nhân vi khuẩn hay động vật nguyên sinh thường không tìm thấy trong phân, nên cái gọi là ỉa chảy không đặc hiệu thường được xem là căn nguyên virut. Tuy vậy, việc chứng minh có độc tố ruột do các chủng *Escherichia Coli* sản xuất ra, chúng thường khó phân biệt với "vi khuẩn chí bình thường' bằng kỹ thuật nuôi cấy thường quy, gợi ra rằng các vi khuẩn này có thể giải thích một số các trường hợp thường được đổ lỗi cho nhiễm virut. Thể điển hình của ỉa chảy cấp được xem là do căn nguyên virut tồn tại một thời gian từ 1 đến 3 ngày; tử vong cực kỳ hiếm ngoại trừ những người trước đây vốn thiểu lực và bây giờ mất nước nặng. Ở những người tình nguyện gây nhiễm trùng thực nghiệm bằng virut Norwalk mà người ta cho rằng chiếm gần một phần ba các vụ dịch ỉa chảy cấp do virut ở người lớn tại Hoa Kỳ, người ta đã mô tả có tình trạng kém hấp thu nhất thời chất béo và xylose. Những thay đổi trong ruột non gồm những dị thường hình thái tế bào ruột, như nhung mao ngắn lại, tăng số các tế bào hốc và tăng tính tế bào của lớp dưới niêm mạc. Niêm mạc đại tràng không bị ảnh hưởng trong ỉa chảy do virut; điều này phù hợp với việc không tìm thấy bạch cầu đa nhân khi soi kính hiển vi phân tươi nhuộm bằng xanh methyl Loeffler.

Người ta nghĩ ỉa chảy do vi khuẩn nếu có một tiền sử mắc bệnh một bệnh tương tự và đồng thời với những người đã cùng ăn thực phẩm ô nhiễm với người bệnh. Ỉa chảy xuất hiện nội trong 12 giờ sau bữa ăn thì chắc phần lớn là do ăn phải độc tố được hình thành trước (ví dụ độc tố ruột của tụ cầu). Nếu ba ngày sau bữa ăn thực phẩm có ô nhiễm mới xuất hiện ỉa chảy thì có thể do nhiễm Salmonella. Sinh bệnh học của ỉa chảy nhiễm trùng do hai cơ chế chính, *xâm lấn niêm mạc* và *tăng chế tiết do độc tố ruột*. Sự xâm lấn vi khuẩn vào thành đại tràng dẫn tới xung huyết, phù niêm mạc, thâm nhiễm bạch cầu và loét thực sự. Các cơn co cứng bụng dưới và tính nhạy cảm đau là các triệu chứng nổi bật cũng như cảm giác mót rặn và tính khẩn cấp của trực tràng. Trong các trường hợp nặng, phân có máu đại thể. Đôi khi soi phân kính hiển vi sẽ thấy hồng cầu và các tế bào mủ. Trong bệnh *nhiễm Shigella*, ỉa chảy chủ yếu là do phá hủy niêm mạc vì vi khuẩn xâm lấn, song tăng chế tiết ở ruột non cũng có thể xảy ra khi mới viêm ruột non do các chủng Shigella sản xuất độc tố ruột. Nguyên mẫu của ỉa chảy tăng tiết do vi khuẩn là *bệnh tả*, trong bệnh này *phẩy khuẩn tả* dính vào, chú không xâm lấn bề mặt các tế bào biểu mô và phóng thích một độc tố ruột kích thích ruột non chế tiết ào ạt dịch và điện giải. Có thể gây thực nghiệm trên súc vật hiện tượng này bằng cách đặt độc tố ruột, không dính với vi khuẩn, vào quai ruột non cô lập. Sự tăng chế tiết đạt tới đỉnh cao 4 đến 6 giờ sau và thông qua vai trò trung gian là độc tố kích thích men adenylat cyclaza của niêm mạc. Cần nhấn mạnh rằng trong bệnh tả, hình thái niêm mạc chủ yếu vẫn bình thường và năng lực hấp thu của ruột vẫn vẹn toàn. Đây là cơ sở của liệu pháp bù nước bằng đường uống bằng các dung dịch chỉ chứa đường và natri clorua thôi, đường kích thích hấp thu muối. Vì các chủng vi khuẩn khác, như *E. Coli, Clostridium* và *Salmonella* đã được chứng minh là sản xuất ra các độc tố ruột nên việc tìm thấy phân không có tiết xuất cũng không loại trừ nhiễm trùng là nguyên nhân ỉa chảy.

Những bệnh nhiễm trùng do động vật nguyên sinh cũng có thể gây ỉa chảy cấp. *Entamoeba histolytica*, tồn tại ở một số vùng tại Hoa Kỳ, và trong cả dân có nam giới luyến ái đồng tính, gây viêm đại tràng rất giống viêm loét ruột kết vô căn.

Nhiễm roi trùng Giardia là một nguyên nhân ỉa lỏng dai dẳng gây bệnh cho các khách du lịch từ các vùng có dịch trở về, nơi có nguồn nước uống bị lây nhiễm. Nhiễm trùng do *Cryptosporidia*, lúc đầu được mô tả

là xảy ra ở những người có suy giảm miễn dịch bây giờ thấy cả ở người bình thường có ỉa chảy. Để chẩn đoán một bệnh nhiễm trùng do động vật nguyên sinh cần nhân viên có kinh nghiệm xem kỹ phân tươi bằng kính hiển vi. Các mẫu dịch tá tràng lấy bằng cách hút và các tiêu bản sinh thiết có thể là cần thiết để chẩn đoán Giardia và Cryptosporidia (xem các chương 160, 161).

Ỉa chảy ở người du lịch có thể do bất kỳ một chủng nào trong số các tác nhân gây bệnh mô tả ở trên. Khi không thể phân lập được tác nhân đặc hiệu thì bệnh căn thường được xem là do các vi khuẩn dạng Coli sản xuất độc tố ruột hoặc do virut; cả virut Norwalk lẫn virut ruột tá đều có liên hệ. Không hiếm các trường hợp đại tiện thất thường sẽ xảy ra sau một bệnh cấp diễn.

Viêm loét đại tràng và bệnh Crohn có thể bắt đầu bằng ỉa chảy cấp (chương 238). Các triệu chứng thường gặp là phân có máu, co cứng bụng, cảm ứng màng bụng và sốt. Khi bệnh Crohn giới hạn ở ruột non (viêm ruột non cục bộ), thì ỉa chảy có chiều hướng nhẹ hơn, thường không có máu và kèm đau ở hạ vị phải và cảm ứng màng bụng. Ỉa chảy có thể do nhiều loại thuốc gây ra, gồm các tác nhân giải phóng cholin, các thuốc chống toan chứa manhê, các thuốc chống chuyển hóa dùng trong liệu pháp hóa dược chống ung thư và nhiều thuốc kháng sinh. Một độc tố gây hoại tử do *Clostridium difficile* sản xuất ra là nguyên nhân gây viêm đại tràng màng giả xuất hiện trong hay sau khi dùng kháng sinh. Ỉa chảy do *viêm túi phụ* thường có kèm sốt, mót rặn và triệu chứng khẩn cấp trực tràng, đồng thời có các cơn co cứng và cảm ứng màng bụng ở hạ vị bên trái (chương 239). Nếu không có bằng chứng viêm cấp, thì ỉa chảy trong bệnh túi phụ ruột già có lẽ do một đại tràng co cứng (kích thích), một chứng bệnh có thể là khởi đầu của sự xuất hiện túi phụ. Ở người cao tuổi và những người thiểu lực có *phân lèn chặt*, triệu chứng hiện có có thể là đại tiện nhiều lần, số lượng ít, phân lỏng trào ra từ chỗ căng đại tràng phía sau nơi lèn chặt. Triệu chứng này đôi khi được gọi là *ỉa chảy nghịch thường*. Ỉa đùn do rối loạn cơ vòng hậu môn là một vấn đề có thể dính líu đến một vài rối loạn thần kinh hoặc xảy ra sau khi giải phẫu cấp vùng (ví dụ, cắt bỏ búi trĩ, cắt âm hộ). *Stress tâm lý cấp diễn* có thể gây ra ỉa chảy ở bất cứ lứa tuổi nào.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN Nhịp độ và cách tiếp cận thích hợp trong việc đánh giá ỉa chảy cấp tùy thuộc khá nhiều cách khởi phát lâm sàng thành thử chỉ có thể đưa ra những hướng dẫn rất tổng quát mà thôi. Là điều hoàn toàn hợp lý nếu từ chối việc nghiên cứu các trường hợp nhẹ, tự kết thúc như đã gặp trong một số vụ dịch bệnh do virut. Nếu phải đối phó với ỉa chảy nặng tản phát hoặc khả nghi một bệnh sử dịch tễ học thì nên nuôi cấy vi khuẩn và soi phân tìm ký sinh vật và các tế bào viêm. Soi trực tràng thường dành cho người bệnh ỉa lỏng có máu hoặc những người bệnh không thấy thuyên giảm sau 10 ngày. Cũng thế, chụp rơnghen thường nên hoãn lại cho đến khi quan sát được tiến trình khởi đầu của bệnh. Trong các trường hợp mất dịch ào ạt, việc định lượng các điện giải huyết thanh sẽ giúp xác định liệu pháp thay thế.

DIỀU TRỊ Xử lý chung và không đặc hiệu ỉa chảy cấp gồm nghỉ ngơi, khuyến khích việc lấy dịch vào và cho uống các thuốc có chứa opi. Bù dịch và điện giải bằng đường tĩnh mạch nên được tiến hành và là cần thiết cho trẻ còn bú và người cao tuổi. Vì là một thành công trong điều trị người mắc bệnh tả, việc sử dụng các dung dịch uống có đường - điện giải đang được mở rộng trong điều trị những người bệnh ỉa chảy cấp diễn được xem là do các vi khuẩn khác sản xuất ra độc tố ruột. Liệu pháp hoàn ngược sinh học (biofeedback) đã tỏ ra hữu ích đối với một số người bệnh không kiềm chế được đại tiện do suy yếu cơ vòng hậu môn.

Ỉa chảy mạn tính Ỉa chảy kéo dài nhiều tuần hoặc nhiều tháng, thường xuyên hoặc cách hồi, có thể là một triệu chứng chức năng hoặc một biểu hiện của một bệnh nặng. Vì lý do này, phận sự của thầy thuốc là phải tìm kỹ bằng chứng của một bệnh thực thể, như sốt, sút cân, suy dinh dưỡng hoặc thiếu máu. Cảm ứng phúc mạc và sốt gợi ra sự hiện diện một quá trình viêm. Khi có dính líu của ruột kết thì các bệnh chính phải cứu xét là viêm loét đại tràng, bệnh Crohn của ruột kết, lỵ amip, và viêm túi phụ. Bệnh Crohn của ruột non có thể ảnh hưởng đến một hoặc đến nhiều đoạn ruột non. Hồi tràng thường bị tổn thương nhiều nhất. Các bệnh ỉa chảy có thể giống bệnh Crohn về hình ảnh chụp rơnghen gồm bệnh viêm ruột non do lao và nấm, u lympho, bệnh nhiễm tinh bột và các u ưa bạc (dạng carcinom) của ruột non.

Ỉa chảy kéo dài không có bằng chứng viêm có thể phản ánh các rối loạn hấp thu, chế tiết hoặc tiêu hóa. Những rối loạn chọn lọc như *bệnh ruột do*

muối mật và *thiếu hụt men lactaza* thường có kèm sút cân hoặc suy dinh dưỡng. Các *bệnh niêm mạc*, điển hình nhất là ỉa mỡ, thường có kèm sút cân, phân nặng mùi, bụng căng và thiếu máu, và nếu nặng hơn, có kèm cả nhuyễn xương, chảy máu do giảm protrombin - máu, các bệnh thần kinh do thiếu vitamin và tetani. *Thiếu năng tụy* là do viêm tụy mạn, carcinom, cắt đoạn hoặc bệnh xơ nang gây ra ỉa mỡ và sút cân mức độ khác nhau. Một số cơ chế có thể có trách nhiệm gây *ỉa chảy sau cắt đoạn dạ dày* (xem chương 235). Các cơ chế này gồm hội chứng tháo nhanh (dumping syndrome), những trở ngại vận động sau cắt bỏ dây phế vị, kích thích không thỏa đáng các enzym tiêu hóa của tụy, và sự hòa trộn không đủ các enzym này vào thức ăn. Trong một ít trường hợp, ỉa chảy và suy dinh dưỡng nặng sau cắt bỏ dạ dày do người phẫu thuật viên nối nhầm dạ dày với hồi tràng thay vì nối dạ dày - hỗng tràng. Sự *tăng sản vi khuẩn* trong ruột non, là vì có thể xảy ra trong trường hợp cắt bỏ rộng rãi các túi phụ và ứ trệ ruột kéo dài do rối loạn nhu động (ví dụ cứng bì, bệnh thần kinh nội tạng trong đái tháo đường) cũng có thể dẫn đến ỉa chảy mạn tính và sụt cân. Hiện tượng này được quy là do khử liên hiệp hóa các muối mật do vi khuẩn, và hydroxyl hóa các acid béo chuỗi dài, do các vi khuẩn tiêu thụ thức ăn, và do các dị thường niêm mạc mà người ta cho là do các vi khuẩn hoặc các sản phẩm chuyển hóa của chúng sinh ra (xem chương 237). Đôi khi, ỉa chảy có thể đi kèm ứ trệ ruột mà không có tăng sinh vi khuẩn.

Các rối loạn nội tiết có thể có kèm ỉa chảy mạn tính bao gồm nhiễm độc giáp, đái tháo đường, thiểu năng thượng thận, và giảm năng cận giáp. Sự giải phóng các chất lợi tiết mạnh từ các mô tân tạo trong hội chứng Zollinger-Ellison (gastrin), carcinom tủy của tuyến giáp (calcitonin, prostaglandin), và hội chứng tả do tụy (peptid ruột vận mạch) khiến ỉa chảy là một triệu chứng chủ yếu của bệnh này. *U tuyến nhung mao trực tràng* có thể tiết ra những lượng lớn dịch và điện giải được tống nhanh ra ngoài thành một thứ nước trong, không có mùi. Nếu mất nhiều dịch có thể có hạ kali máu và mất nước.

Lạm dụng thuốc xổ theo thói quen cũng phải nghĩ tới nếu nguyên nhân ỉa chảy kéo dài vẫn chưa rõ. Ngay cả nếu người bệnh phủ nhận tập quán này, cũng phải lấy một mẫu phân đem kiểm hóa bằng natri hydroxyd; thử nghiệm này có thể tạo ra một màu cây oải hương nếu người bệnh đã lén lút uống thuốc nhuận tràng có chứa phenolphthalein. Nếu soi đại tràng xichma thấy các u hắc tố Coli thì đó là chỉ dẫn dùng dài ngày thuốc nhuận tràng anthraquinon.

Táo bón Táo bón là một triệu chứng thường do sự chờ đợi quá mức "tính đều đặn" ở những người có ý thức về đại tiện. Phân được mô tả là không đều, không đủ hoặc quá rắn; phải rặn mới đại tiện được. Kiểm tra lại các thói quen của người bệnh thường cho thấy các nguyên nhân góp phần và có thể sửa chữa được, như ăn không đủ chất xơ, thiếu tập luyện, hủy bỏ các nhu cầu đại tiện vào lúc không thuận lợi, không dành đủ thời gian cho việc đại tiện và du lịch dài ngày. Nên sửa chữa những nguyên nhân này và làm cho người bệnh an tâm còn hơn kê đơn thuốc xổ, và chỉ cần như vậy cũng đủ cải thiện tình hình. Khi người bệnh còn có các triệu chứng như mệt mỏi, khó chịu, nhức đầu, chán ăn thì phải xem xét là khả năng triệu chứng này phản ánh một tình trạng suy giảm cơ bản mà táo bón chỉ là một bộ phận. Giảm tính vận động của ruột kết là trách nhiệm gây táo bón có kèm việc dùng các thuốc hủy đối giao cảm, chấn thương dây sống, cứng bì và bệnh Hirschsprung.

Trĩ, nứt hậu môn, áp xe đáy chậu và co khít trực tràng thường khiến đại tiện khó và không thỏa đáng. Nếu táo bón và mót rặn mới xảy ra gần đây thì rất nhiều khả năng là carcinom trực tràng hoặc đại tràng xich ma. Trong các trường hợp này, phải sớm tiến hành soi đại tràng và chụp rơnghen có thụt baryt và bắt buộc phải làm như vậy nếu thấy phân có máu hoặc một trong ba lần liên tiếp tìm thấy máu vi thể trong phân. Phân có khuôn mỏng bất thường thấy ở những người bệnh carcinom trực tràng hay đại tràng xich ma, song cũng thấy cả ở những người co thắt đại tràng. Những nguyên nhân cơ học khác gây táo bón gồm xoắn đại tràng xich ma, viêm túi phụ, lồng ruột và thoát vị. Có đủ loại các dị thường chuyển hóa như giảm năng tuyến giáp, tăng canxi - máu, hạ kali - máu, pocphyrin - niệu, ngộ độc chì và mất nước thường có kèm táo bón. Ứ phân dài ngày, dẫn tới mắc tới mắc kẹt phân có thể xảy ra ở một số bệnh thần kinh (ví dụ: chấn thương tuỷ sống, xơ hóa lan tỏa, bại não, tuổi già), và trong các trường hợp này, khi sự điều hòa tự chủ bài xuất không thể hoàn toàn tránh được thì thường tiến hành các biện pháp mạnh mẽ và áp dụng biện pháp thụt giữ.

RUỘT KÍCH THÍCH

Hội chứng ruột kích thích (còn gọi là *đại tràng co thắt* và *viêm nhày đại tràng*) là một trong những bệnh dạ dày - ruột thường gặp nhất (xem chương 239). Các triệu chứng này thường là thứ phát sau rối loạn tâm trí, song đôi khi đối với người bệnh thì lo âu do rối loạn chức năng ruột lại là nguyên nhân cơ bản làm căng thẳng xúc cảm. Trong các giai đoạn như vậy, phân trở nên mảnh, đứt đoạn hoặc thành cục nhỏ và có nhiều niêm dịch và hơi. Nếu cố dùng các thuốc xổ nhẹ hoặc các thuốc chống co thắt hòng làm dịu triệu chứng thì có thể sinh ra các đáp ứng bất lợi và quá mức. Một loạt các tiếp cận điều trị, gồm tránh các thức ăn có thể khiến người bệnh bối rối, thêm các tác nhân giúp cho đại tiện dễ dàng hơn, sử dụng hợp lý các thuốc chống co thắt và thuốc trấn an, và liệu pháp tâm lý có thể làm nhẹ phần nào triệu chứng. Nếu các mục tiêu cuộc sống của người bệnh có thể chuyển hướng rời khỏi sự tìm kiếm viển vông cho đại tiện hoàn hảo thì phần lớn có thể thành đạt được. Đồng thời, cần nhớ rằng những người như vậy không thoát khỏi phát sinh ung thư ruột và phải đánh giá nghiêm túc bất kỳ một sự chệch hướng nào khỏi mô hình tổng quát khiến người bệnh bối rối.

CHỨNG Ợ HƠI

Người bình thường hàng ngày ợ ra một lượng hơi đáng kể, và điều phàn nàn ợ hơi thường phản ánh một nhận thức cường điệu và gây lúng túng về hiện tượng tự nhiên này. Những lượng hơi quá thừa ợ ra có thể do nuốt phải hơi hoặc hình thành những lượng khí gia tăng do các vi khuẩn trong ruột. Sự sinh hơi này của vi khuẩn có thể đi kèm các hội chứng kém hấp thu song thường thấy hơn do hậu quả các bữa ăn có đậu, bắp cải có chứa nhiều thành phần polisacharid không thể tiêu hóa được. Các oligosacharid (stachyose và raffinose) phân loại từ các loại đậu, là những cơ chất đặc biệt hữu hiệu giúp các vi khuẩn trong đại tràng lên men thành carbon dioxyt, hydro và methan. Phân tích sắc ký một mẫu hơi (ợ ra) sẽ cho thấy các chất khí nào chiếm ưu thế ngược lại với nồng độ cao nitơ trong hơi ợ ra do nuốt phải hơi. Xử lý ợ hơi nói chung là nhằm làm giảm sự lúng túng và dùng các biện pháp giảm bớt nuốt phải hơi đồng thời tránh các thức ăn khả dĩ sinh quá nhiều hơi.

37. NÔN RA MÁU, ỈA PHÂN ĐEN VÀ PHÂN CÓ MÁU

Nôn ra máu được định nghĩa là một chất nôn có máu, và *ỉa phân đen* là phân có màu đen và giống hắc ín do sự hiển diện của máu đã hư biến. Những triệu chứng xuất huyết dạ dày-ruột này buộc người bệnh phải đi khám, và trong những giới hạn nào đó, gợi ra vị trí giải phẫu của chảy máu. Xuất huyết ào ạt dạ dày-ruột ít khi xảy ra mà lại không có biểu hiện máu trào ra mồm hay hậu môn. Màu sắc của máu được nôn ra sẽ thay đổi tùy thuộc nồng độ acid clohydric trong dạ dày và sự hòa trộn của nó vào máu. Do vậy, nếu nôn xảy ra trong thời gian ngắn sau khi chảy máu thì chất nôn màu đỏ; nếu nôn muộn hơn thì màu đỏ thẫm, nâu hay đen. Các cục máu trong chất nôn ngưng kết lại sẽ tạo ra một thứ "bã cà phê" đặc trưng. Nôn ra máu thường biểu thị chảy máu gần dây chằng Treitz, là vì máu chảy xuống đường dạ dày-ruột phía dưới tá tràng ít khi ngược lên dạ dày.

Trong khi chảy máu đủ gây ra nôn máu cũng thường dẫn đến ỉa phân đen thì chưa tới một nửa người bệnh ỉa ra phân đen lại kèm nôn ra máu. *Ỉa phân đen* thường chứng tỏ chảy máu từ thực quản, dạ dày hay tá tràng, song các thương tổn ở hỗng tràng, hồi tràng và ngay cả ở đại tràng nữa cũng có thể gây ra ỉa phân đen miễn là thời gian chuyển vận dạ dày-ruột đủ dài. Chừng 60 ml máu là đủ gây ra chỉ một lần ỉa phân đen; mất máu cấp tính nhiều hơn khối lượng trên cố thể gây ỉa phân đen tới 3 ngày. Khi màu phân trở lại bình thường rồi, các tét chảy máu kín đáo vẫn dương tính tới một tuần hoặc hơn.

Màu đen của phân thứ phát sau chảy máu ruột do máu tiếp xúc với acid clohydric để tạo ra hematin. Nét đặc trưng của phân trong các trường hợp đó là giống hắc ín ("nhớp nháp").

Tính chất giống hắc ín này trái ngược với phân đen hoặc thẫm sau khi uống chất sắt, bismuth hoặc cam thảo. Tương tự, phân có màu đỏ có thể do ăn củ cải đường hoặc tiêm tĩnh mạch sulfobromophtalein. Chảy máu dạ dày-ruột, ngay cả khi chỉ được phát hiện bằng tét vi thể dương tính cũng là biểu thị một bệnh có nguy cơ nghiêm trọng cần được tiếp tục thăm dò.

Phân có máu, phân đỏ tươi đi qua trực tràng, nói

chung có nghĩa là chảy máu từ một nguồn xa dây chằng Treitz. Tuy vậy, vì lý do máu phải ở lại trong ruột chừng 8 h mới thành ỉa phân đen, nên chảy máu nhanh vào thực quản, dạ dày hoặc tá tràng cũng có thể đưa đến phân có máu.

Các biểu hiện lâm sàng của chảy máu dạ dày-ruột tùy thuộc mức độ và tốc độ chảy máu, và sự hiển diện của các bệnh trùng hợp. Mất máu chưa tới 500 ml ít khi có kèm các dấu hiệu toàn thân; các ngoại lệ bao gồm chảy máu ở người cao tuổi hoặc ở người bệnh thiếu máu mà chỉ mất ít máu thôi cũng đủ gây ra các suy biến huyết động. Chảy máu nhanh thể tích lớn hơn dẫn đến giảm lượng máu tĩnh mạch trở về tim, giảm cung lượng tim và tăng sức cản ngoại vi do co mạch phản xạ. Hạ huyết áp tư thế đứng quá 10 mm Hg thường là biểu thị giảm đi 20 phần trăm thể tích máu hoặc nhiều hơn. Các triệu chứng đồng thời xuất hiện gồm ngất, đầu óc quay cuồng, , buồn nôn, vã mồ hôi và khát. Nếu mất 40 phần trăm thể tích máu, sốc thường xuất hiện với các triệu chứng nhịp tim nhanh và hạ huyết áp. Xanh tái là triệu chứng nổi bật và da lạnh.

Điều quan trọng là cần thừa nhận rằng hematocrit, nếu định lượng ngay sau khi khởi sự chảy máu, có thể không phản ánh chính xác tình trạng mất máu là vì phải mất nhiều giờ mới thiết lập được thế cân bằng giữa dịch ngoài mạch máu với sự pha loãng máu. Các dấu hiệu labô thường thấy bao gồm tăng nhẹ bạch cầu và tiểu cầu xuất hiện 6 giờ sau khi bắt đầu chảy máu. Nồng độ nitơ urê máu có thể tăng nhẹ, nhất là trong chảy máu phần trên dạ dày-ruột, do hóa giáng protein máu thành urê vì các vi khuẩn trong ruột, cũng như do giảm mức lọc cầu thận.

CĂN NGUYÊN CHẢY MÁU PHẦN TRÊN DẠ DÀY-RUỘT Khai thác kỹ bệnh sử và khám mồm họng và khoang mũi để loại trừ khả năng máu được nuốt vào là nguyên nhân gây nôn ra máu hay ỉa phân đen.

Có 4 nguyên nhân thường gặp nhất gây chảy máu phần trên dạ dày-ruột là (1) bệnh loét, (2) viêm chợt dạ dày, (3) chảy máu giãn tĩnh mạch và (4) hội chứng Mallory-Weiss. Các thực thể bệnh lý này chiếm tới 90 phần trăm toàn bộ các trường hợp chảy máu phần trên dạ dày trong đó có thể tìm thấy một tổn thương rõ ràng.

Bệnh loét Bệnh loét có thể là nguyên nhân thường gặp nhất gây chảy máu phần trên dạ dày-ruột; phần lớn các ổ loét được tìm thấy trong tá tràng. Chừng 20 tới 30 phần trăm số người bệnh được biết có ổ loét sẽ chảy máu đáng kể trong tiến trình của bệnh. Vì lý do chảy máu có thể là biểu hiện đầu tiên của một bệnh loét, nên thương tổn này phải được xem xét một cách nghiêm túc ngay cả trong trường hợp không khai thác được một bệnh sử đặc trưng của loét.

Viêm dạ dày Viêm dạ dày có thể đi kèm với bữa rượu gần đây hoặc uống các thuốc chống viêm, như aspirin hoặc indomethacin. Các vết chợt dạ dày cũng thường xuất hiện ở những người bệnh bị chấn thương nặng, phải giải phẫu và bệnh nặng toàn thân, nhất là những nạn nhân bỏng và những người bệnh có tăng áp lực nội sọ. Vì lý do không có một dấu hiệu thực thể nào đặc trưng cả nên phải nghĩ tới viêm dạ dày nếu thấy một cảnh tượng lâm sàng thích hợp. Nếu cần một bằng chứng đặc hiệu thường phải tiến hành soi dạ dày để xác nhận chẩn đoán là vì nói chung thăm khám bằng rơnghen dạ dày thiếu tính nhạy cần thiết để phát hiện bệnh.

Chảy máu giãn tĩnh mạch Đặc trưng của chảy máu giãn tĩnh mạch là khởi sự đột ngột và ào ạt; ít thấy mất máu dạ dày-ruột mạn tính. Chảy máu giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày thường là hậu quả của tăng áp lực cửa do xơ gan. Mặc dầu xơ gan do nghiện rượu là nguyên nhân thường gặp nhất làm giãn thực quản tại Hoa Kỳ, song bất cứ một điều kiện nào gây ra tăng áp lực cửa, thậm chí không có cả bệnh gan đi chăng nữa cũng có thể đưa tới chảy máu giãn tĩnh mạch (như nghẽn mạch cửa, hoặc tăng áp lực cửa vô căn). Ngoài ra, đành rằng sự hiển diện giãn tĩnh mạch là dấu hiệu tăng áp lực cửa lâu ngày, song viêm gan cấp hoặc gan thâm nhiễm mỡ nặng đôi khi vẫn có thể gây ra giãn tĩnh mạch và rồi nó sẽ biến đi một khi bệnh gan thoái lui. Cần nhấn mạnh rằng mặc dầu chảy máu phần trên dạ dày-ruột ở một người bệnh xơ gan là điều khả nghi có giãn tĩnh mạch, song chừng một nửa số bệnh nhân này sẽ chảy máu là do các thương tổn khác(ví dụ: viêm dạ dày, loét). Do vậy, điều mấu chốt là phải loại trừ các nguyên nhân chảy máu không phải do giãn tĩnh mạch thì việc điều trị mới thích hợp được.

HỘI CHỨNG MALLORY-WEISS Với sự ra đời của kỹ thuật soi thực quản-dạ dày-tá tràng, hội chứng Mallory-Weiss đã được chứng minh là có tần số

ngày càng gia tăng như một nguyên nhân gây chảy máu phần trên dạ dày-ruột (xem chương 34). Hội chứng này do rách niêm mạc ở tâm vị thường được đặc trưng, trong bệnh sử, bởi triệu chứng nôn ọe hay nôn không có máu tiếp theo là nôn ra máu.

CÁC THƯƠNG TỔN KHÁC Các thương tổn thực quản ít chảy máu hơn gồm viêm thực quản và carcinom; các thương tổn này thường gây chảy máu mạn tính và ít khi gây chảy máu ào ạt. Carcinom dạ dày có thể gây chảy máu dạ dày ruột mạn tính. U lympho, polyp và các u khác của dạ dày và ruột non thì ít gặp và do vậy, là những nguyên nhân hiếm gây xuất huyết. U cơ nhẵn và sarcom cơ nhẵn cũng hiếm tương tự song vẫn có thể làm chảy máu ào ạt. Chảy máu tá tràng và túi phụ hồng tràng tương đối ít gặp. Thiểu năng huyết quản của các mạch máu mạc treo, gồm bệnh tắc hay không tắc , có thể gây ỉa lỏng có máu.

Các phình mạch chủ trong xơ cứng động mạch có thể vỡ vào ruột non; một biến cố như vậy thì bao giờ cũng mang tính định mệnh. Biến cố vỡ như vậy còn có thể xảy ra tiếp theo giải phẫu tái tạo động mạch có hình thành lỗ rò giữa mảnh ghép tổng hợp với lòng ruột. Một biến cố xuất huyết nhẹ có thể xảy ra trước một xuất huyết ào ạt bất thần từ một lỗ rò động mạch chủ-ruột non. Chảy máu đột ngột cũng có thể xảy ra sau chấn thương do rách gan; biến cố này có thể khiến máu mất đi vào các đường mật (ví dụ chảy máu đường mật).

Loạn tạo máu tiên phát, gồm bệnh bạch cầu, các tình trạng giảm tiểu cầu, bệnh ưa chảy máu, đông máu rải rác trong lòng mạch, có thể làm chảy máu dạ dày-ruột đáng kể. Da hồng cầu có thể kèm tỷ lệ gia tăng bệnh loét và cũng có thể gây chảy máu dạ dày-ruột do nghẽn mạch mạc treo hay tĩnh mạch cửa. Bệnh nút quanh động mạch, tử ban Henoch-Schonlein và các hình thái khác của viêm mạch máu cũng có thể làm mất máu dạ dày-ruột. Chảy máu dạ dày-ruột có thể gặp trong bệnh nhiễm tinh bột, bệnh Osler-Weber-Rendu, các dị hình động tĩnh mạch khác , bệnh chun giả u vàng , hội chứng Turner, các u máu ruột, u xơ thần kinh, sarcom Kaposi và hội chứng Peutz-Jeghers. Tăng urê máu có thể gây mất máu dạ dày-ruột, biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là xuất huyết kín đáo, mạn tính, lan tỏa tại các vùng niêm mạc dạ dày và ruột non bị tổn thương.

CĂN NGUYÊN CHẢY MÁU PHẦN DƯỚI DẠ DÀY-RUỘT

Các thương tổn hậu môn và trực tràng Những lượng máu đỏ tươi trên bề mặt bãi phân và các giấy vệ sinh thường là do trĩ gây ra; những biến cố chảy máu như vậy thường bị thúc đẩy khi đại tiện phân rắn phải rặn mạnh. Nứt hậu môn và rò hậu môn có thể biểu hiện giống như vậy. Viêm trực tràng là một nguyên nhân khác gây chảy máu ở ruột thẳng; bệnh này thường xảy ra ở người lớn trẻ tuổi nhất là ở những cặp luyến ái đồng giới nam. Trong trường hợp này, viêm trực tràng có thể do nhiễm trùng lậu cầu hay mycoplasma hoặc có thể vô căn. Chấn thương trực tràng là một nguyên nhân ỉa phân có máu, và việc đặt các dị vật vào trong vòm trực tràng có thể làm thủng cũng như chảy máu trực tràng. Cần nhấn mạnh rằng bệnh lý hậu môn không loại trừ các nguồn gốc khác làm mất máu và phải được tìm hiểu và phân biệt.

Các thương tổn ở đại tràng Carcinom đại tràng cũng như polyp đại tràng có thể làm mất máu mạn tính. Các thương tổn loạn sản mạch máu, thường liên quan đến đại tràng lên, là một nguyên nhân quan trọng làm chảy máu cấp tính và mạn tính ở người cao tuổi; các thương tổn mạch máu này có thể xác định được nhờ chụp động mạch hoặc soi đại tràng. Ỉa lỏng có máu thực sự là hiện tượng thường gặp và có thể là triệu chứng hiện hữu ở những người bệnh đang bị viêm loét đại tràng. Triệu chứng này ít thấy trong viêm đại tràng u hạt, song chảy máu kín đáo lại có thể tìm thấy trong phân. Chảy máu có thể đi kèm ỉa chảy do nhiễm trùng như lỵ trực khuẩn, lỵ amip, bệnh do campylobacter và hiếm hơn do salmonella. Ở người cao tuổi, viêm đại tràng thiếu máu có thể là một nguyên nhân ỉa chảy có máu; thương tổn này còn có thể gặp ở các phụ nữ trẻ đang dùng thuốc tránh thai.

Túi phình Túi phình đại tràng thường khu trú nhiều nhất ở đại tràng xích ma; tuy vậy, chảy máu túi phình có thể bắt nguồn từ bất cứ nơi nào của đại tràng. Chảy máu từ các túi phình của đại tràng là một nguyên nhân chảy máu ào ạt phần dưới dạ dày-ruột. Triệu chứng thường thấy của chảy máu túi phình là đại tiện không đau ra phân màu nâu sẫm. Túi phình Meckel, một dị thường bẩm sinh của phần cuối hồi tràng, có ở hai phần trăm số dân và có thể gây chảy máu. Mặc dầu chỉ có mười lăm phần trăm túi phình này là chứa niêm mạc dạ dày thôi, song

một nửa số tổn thương gây chảy máu đều chứa niêm mạc dạ dày. Dị thường này là một nguyên nhân quan trọng làm chảy máu cấp ở trẻ em và người lớn trẻ tuổi.

TIẾP CẬN NGƯỜI BỆNH CHẢY MÁU DẠ DÀY-RUỘT

Việc tiếp cận người bệnh chảy máu tùy thuộc vị trí, phạm vi và mức độ chảy máu. Người bệnh nôn ra máu thường là chảy máu nhiều hơn (thường quá 1.000 ml) những người chỉ ỉa phân đen thôi (thường 500 ml hoặc ít hơn), và tỷ lệ chết với trường hợp trên chừng gấp hai lần trường hợp dưới. Thoạt nhìn, thấy người bệnh có thể đang lâm vào một tình trạng sốc. Trước khi hỏi bệnh sử và thăm khám toàn diện, phải ghi nhận các dấu hiệu sống, định nhóm máu và thử phản ứng chéo và đặt một đường truyền tĩnh mạch cỡ lớn truyền huyết thanh mặn và các chế phẩm làm tăng thể tích máu khác. Người thầy thuốc khởi sự đánh giá người bệnh chảy máu phải nhận thức rằng điều cần thiết trước tiên là duy trì thỏa đáng thể tích trong lòng mạch và tính ổn định huyết động trong quá trình tiến hành chẩn đoán.

Bệnh sử Một bệnh sử hoặc triệu chứng gợi ra bệnh loét trước đó có thể là một đầu mối hữu ích. Tương tự, nếu mới nghiện rượu, hoặc uống các thuốc chống viêm càng khiến dễ nghi ngờ viêm chợt dạ dày nhiều hơn. Nếu nghiện rượu lâu rồi thì giãn tĩnh mạch thực quản càng là nguyên nhân có phần chắc hơn gây chảy máu. Uống aspirin cũng có thể gây viêm dạ dày-tá tràng, loét dạ dày, và chảy máu. Có tiền sử trước đây chảy máu dạ dày-ruột có thể là một thông tin hữu ích cũng như có tiền sử gia đình mắc bệnh đường ruột hoặc thể tạng chảy máu. Nếu mới đây có nôn ọe tiếp theo là nôn ra máu thì nên nghĩ tới khả năng hội chứng Mallory-Weiss. Khởi phát cấp diễn ỉa chảy có máu có thể là dấu hiệu đang có một bệnh viêm ruột non hay nhiễm trùng đại tràng. Điều quan trọng là còn phải loại trừ các bệnh toàn thân đi kèm hoặc chấn thương mới đây, là vì chảy máu do viêm chợt dạ dày thường thấy trong các bệnh như vậy.

Khám thực thể Tiếp theo việc đánh giá những thay đổi mạch và huyết áp tư thế đứng và tiến hành bù thể tích tuần hoàn rồi, phải tiến hành thăm khám để tìm ra các đầu mối gây bệnh. Khám kỹ khoang mồm và mũi họng có thể loại trừ nguyên nhân chảy máu không phải tại đường ruột. Khám ngoài da có thể phát hiện hiện tượng giãn mao mạch đặc trưng của bệnh Osler-Weber-Rendu (mặc dầu dấu hiệu này không thể nhìn thấy nếu đang thiếu máu nặng), nhiễm sắc tố quanh mồm trong hội chứng Peutz-Jeghers, u xơ bì trong bệnh u xơ thần kinh, các nang tuyến bã và các u xương của hội chứng Gardner, tử ban sờ thấy được thường gặp trong viêm mạch máu, hoặc nhiễm sắc tố lan tỏa trong nhiễm sắc tố sắt. Các dấu tích của bệnh gan mạn tính như u mạch hình sao, chứng to vú, teo tinh hoàn, vàng da, cổ trướng và gan lách to phải khiến nghĩ đến tăng áp lực cửa dẫn tới chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày. Hạch lympho to đáng kể hoặc các khối u trong bụng phản ánh các bệnh ác tính trong đó. Khám kỹ trực tràng là điều quan trọng để loại trừ bệnh lý tại chỗ cũng như để quan sát màu sắc của phân.

Các nghiên cứu labô Các nghiên cứu ban đầu phải bao gồm hematocrit, hemoglobin, quan sát kỹ các nét hình thái học của hồng cầu (hồng cầu nhỏ giảm sắc là dấu hiệu mất máu mạn tính), đếm và tìm công thức bạch cầu, và đếm tiểu cầu. Thử nghiệm thời gian protrombin, thời gian sinh một phần thromboplastin và các nghiên cứu đông máu khác có thể nhằm loại trừ các khuyết tật đông máu sơ phát hay thứ phát. Chụp rơnghen ổ bụng ít khi giúp ích chẩn đoán trừ phi nghi có thủng một tạng nào đó. Mặc dầu các nghiên cứu ban đầu là đáng giá trị và có ý nghĩa mấu chốt, song việc đánh giá lại các dữ kiện labô là điều quan trọng khi người ta theo dõi diễn biến lâm sàng của chảy máu.

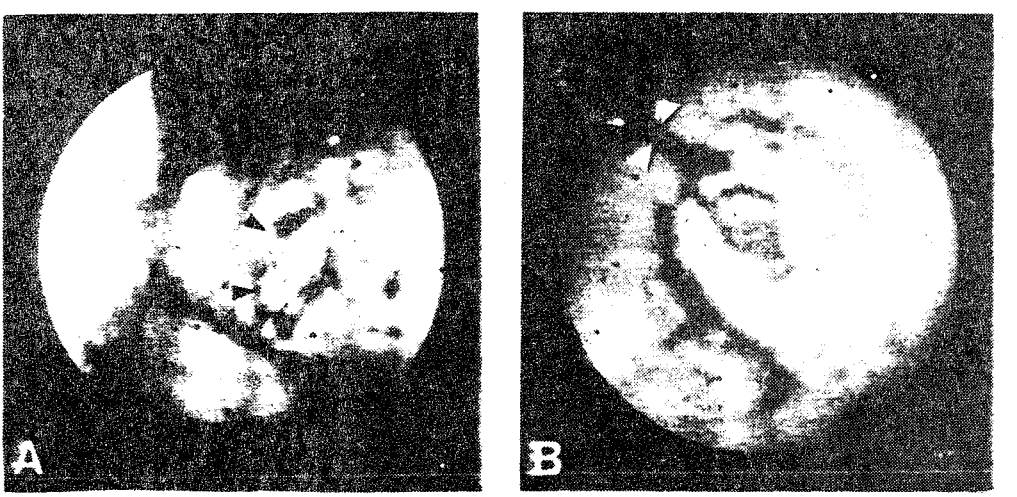
Tiếp cận chẩn đoán và điều trị Chẩn đoán người bệnh chảy máu dạ dày-ruột phải được tiếp cận tùy từng trường hợp. Việc xử lý ban đầu chảy máu dạ dày-ruột có thể đặt dưới sự chỉ đạo của người thầy thuốc nội khoa, song nên tham vấn một nhà ngoại khoa trong trường hợp cần giải phẫu.

Nếu có một bệnh sử ỉa phân đen hay nôn ra máu hoặc nghi chảy máu ở phần trên đường dạ dày -ruột, thì người bệnh phải được đặt một ống thông mũi dạ dày để làm sẹp dạ dày và để xác định xem liệu có chảy máu ở phần trên đường dạ dày-ruột hay không. Nếu lần đầu hút dịch trong thì phải lưu ống thông đó nhiều giờ là vì chảy máu tá tràng vẫn có thể xảy ra dẫu lần đầu hút ra dịch trong. Nếu dịch hút ra không có máu trong lúc đang chảy máu thì có thể kết luận hợp lý rằng hiện không có chảy máu tại khu vực dạ dày-tá tràng và có thể rút ống thông

mũi-dạ dày ra. Tuy vậy, nếu không có bằng chứng đang chảy máu lúc đặt ống thông mũi dạ dày thì người ta vẫn không thể đoán chắc là chảy máu đã không xảy ra tại dạ dày hay tá tràng và có thể cần tiến hành nội soi.

Nếu hút qua ống thông mũi-dạ dày có máu đỏ hay chất "bã cà phê" thì nên khởi sự tưới huyết thanh mặn vào dạ dày. Tưới như vậy nhằm hai mục đích: nó giúp nhà lâm sàng đánh giá mau lẹ tình trạng chảy máu và rửa sạch máu cũ trong dạ dày trước khi có thể tiến hành nội soi. Các thao tác chẩn đoán tiếp theo sẽ tùy thuộc chảy máu còn tiếp diễn hay không; sự thể này có thể được đánh giá dựa vào các dấu hiệu sống, nhu cầu truyền máu và số lần đại tiện và tính chất phân. Phần lớn các trung tâm y khoa hiện nay có đủ các nhà nội soi cũng như những nhà chụp rơnghen có kinh nghiệm với các phương tiện để tiến hành chụp động mạch chọn lọc thành thử có thể được thực hiện khẩn cấp thủ thuật nội soi hoặc các nghiên cứu chụp động mạch có thể tiến hành được trong vài giờ sau khi người bệnh nhập viện. Phải nhấn mạnh rằng muốn chứng minh một thương tổn ở một người bệnh chảy máu dạ dày-ruột thì phải tìm thấy bằng chứng rằng thương tổn này chính là nơi đang chảy máu (Hình 37-1).

Nếu chảy máu đã ngừng, và người bệnh ổn định, người ta tiến hành cho uống baryt chụp thực quản-dạ dày-tá tràng hoặc chụp cả phần trên đường tiêu hóa. Mặc dù *nội soi* đem lại giá trị chẩn đoán cao hơn song không có bằng chứng thuyết phục được là sống sót gia tăng nếu tiến hành nội soi sớm. *Thăm khám bằng barium* có thể nhận biết một nguồn gốc có khả năng gây xuất huyết song vẫn có nhiều hạn chế đối với kỹ thuật chụp bằng tia X. Trước hết các thương tổn viêm chợt dạ dày và rách Mallory-Weiss là không thể nhìn thấy được bằng chụp tia X. Thứ hai, nếu người bệnh lại chảy máu tiếp theo uống barium thì chất cản quang được giữ lại này sẽ gây khó khăn cho nội soi và khiến thủ thuật chụp động mạch không thể tiến hành được. Rõ là cách tiếp cận trong tình huống này phải tùy thuộc từng trường hợp riêng biệt. Việc quyết định sử dụng kỹ thuật soi thực quản-dạ dày-tá tràng hoặc chụp có uống barium sẽ tùy thuộc nhiều biến số, gồm có được một nhà nội soi có kinh nghiệm và tình hình bệnh nhân. Mặc dù các công trình cho thấy tiến hành nội soi khẩn cấp và một cách tiếp cận chẩn đoán thật tích cực nói chung không làm giảm nguy cơ tử vong cho người bệnh, song tiến hành nội soi khẩn cấp có thể có vai trò quan trọng trong việc lập kế hoạch điều trị ở một số bệnh nhân xơ gan hoặc trước đây đã được giải phẫu dạ dày. Nhờ nhận biết các bệnh nhân khác có các mạch máu nhìn thấy được và do vậy nhận biết được một nguy cơ cao chảy máu trở



Hình 37-1. Các hình chụp nội soi ở một bệnh nhân nôn ra máu.
A- Xác định được một ổ loét dọc theo bờ cong nhỏ dạ dày (mũi tên)
B- Cũng ổ loét đó đang chảy máu từ một động mạch đang phụt máu (mũi tên chỉ).

lại nên có thể ngăn chặn được các biến chứng có thể xảy ra. Các kỹ thuật mới làm cầm máu các ổ loét hoặc làm xơ hóa các búi tĩnh mạch thông qua con đường nội soi có thể mở rộng các chỉ định và nâng cao tính hiệu quả của thủ thuật nội soi tiến hành sớm trong tương lai.

Chảy máu dai dẳng phần trên dạ dày-ruột phải được xem xét một cách khác, và phần lớn các nhà lâm sàng muốn tiến hành ngay lập tức soi thực quản dạ dày tá tràng. Xác định được vị trí và nguyên nhân chảy máu là điều mấu chốt để hoạch định biện pháp thích hợp, nhất là nếu nghi giãn tĩnh mạch. Do vậy, dữ liệu giải phẫu, chụp động mạch, hoặc nghi giãn tĩnh mạch chảy máu là những chỉ định chính soi thực quản dạ dày tá tràng trong việc đánh giá người bệnh chảy máu dai dẳng phần trên dạ dày-ruột. Ngược lại trong chảy máu *ào ạt*, soi thực quản dạ dày tá tràng đánh giá khó hơn, là vì máu chảy ra nhiều che lấp không nhìn thấy tổn thương niêm mạc, nên có thể cần thiết tiến hành chụp động mạch bổ sung cho nội soi.

Nếu chảy máu vẫn tiếp diễn và nội soi không phát hiện được nơi chảy máu thì có thể là chảy máu ngoài dây chằng Treitz. Trong tình huống này, chụp động mạch thường có giá trị xác định chẩn đoán. Chứng minh nơi chảy máu bằng chụp động mạch đòi hỏi mất một lượng máu ít nhất 0,5 ml/phút. Các tương quan lâm sàng phản ánh mức độ mất máu này gồm giảm huyết áp tư thế và sự cần thiết phải truyền máu để duy trì các dấu hiệu sống ổn định. Chụp động mạch khẩn cấp có thể định được vị trí chảy máu; tuy vậy, nguyên nhân chảy máu có thể không xác định được trừ phi có giãn tĩnh mạch, dị hình huyết quản hoặc phình mạch.

Chụp động mạch để điều trị là một cách tiếp cận hữu ích nhằm kiểm soát chảy máu dai dẳng. Truyền liên tục vào động mạch các thuốc co mạch, như vasopressin chẳng hạn, thường có hiệu quả trong việc khống chế chảy máu do loét dạ dày hay rách Mallory-Weiss. Ngoài ra, có thể tiêm trực tiếp chất gây tắc mạch vào động mạch tưới vùng chảy máu. Tuy vậy, tiêm truyền tĩnh mạch vasopressin và gây xơ hóa bằng nội soi là các biện pháp khống chế chảy máu do giãn tĩnh mạch có hiệu quả hơn chụp động mạch.

Nếu xác định được chảy máu giãn tĩnh mạch thực quản bằng nội soi phần trên thì có thể khống chế được chảy máu bằng tiêm truyền vasopressin qua tĩnh mạch ngoại vi. Hiệu quả của một liệu pháp như vậy tùy thuộc toàn trạng người bệnh được đánh giá bằng các thông số lâm sàng và labô. Người ta đã cho thấy tiêm vasopressin vào thẳng động mạch không có hiệu quả hơn so với tiêm đường tĩnh mạch để kiểm soát chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản. Những trường hợp chảy máu này cũng có thể kiểm soát được bằng một quả bóng gây chèn ép với một ống thông kiểu Sengstaken-Blakemore. Không giống vasopressin, kỹ thuật này nói chung được dùng như một biện pháp làm ổn định trước khi tiến hành giải phẫu giải quyết dứt điểm nội trong 48 ^{h} khi có thể được. Kỹ thuật làm xơ hóa giãn tĩnh mạch bằng nội soi đã ra đời như một liệu pháp có hiệu lực giải quyết chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản nên được ứng dụng nếu điều kiện cho phép trước khi tiến hành giải quyết.

Trong việc đánh giá *chảy máu phần dưới dạ dày-ruột* thì biện pháp quan trọng nhất là thăm khám bằng ngón tay, bằng soi ống hậu môn và soi đại tràng xích ma. Kỹ thuật sau cùng này có thể nhận dạng được nơi chảy máu hoặc ghi nhận được nơi chảy máu từ phía trên. Soi đại tràng là một kỹ thuật có giá trị để đánh giá các bệnh nhân chảy máu phần dưới dạ dày ruột mức độ nhẹ hoặc vừa. Chuẩn bị đại tràng bằng cách dùng các dung dịch mặn thụt tháo cho phép quan sát bằng ống nội soi đại tràng trong nhiều giờ. Phần lớn các dị thường ở ruột già, kể cả loạn sản mạch máu, đều có thể phát hiện được và xử lý bằng cắt bỏ các polyp hoặc đốt điện. Nếu tiếp tục rỉ máu thì tiến hành chụp động mạch có thể giúp định được nơi chảy máu và cho phép tiêm truyền tại chỗ các thuốc co mạch để kiểm soát chảy máu. Là vì chụp động mạch phát hiện được các thương tổn đang chảy máu chỉ khi nào mất máu quá 0,5 ml/phút và chảy máu dạ dày ruột có chiều hướng diễn ra cách hồi, nên chụp động mạch thường không có giá trị chẩn đoán. Chụp nhấp nháy dùng hồng cầu có đánh dấu phóng xạ là kỹ thuật nhạy hơn chụp động mạch trong việc phát hiện mất máu 0,1 ml/phút nên có thể được sử dụng để thăm dò chảy máu ít nghiêm trọng. Tuy vậy, chụp nhấp nháy chẩn đoán chảy máu không đặc hiệu bằng chụp

động mạch, nói chung định vị được thương tổn và ít khi cho một chẩn đoán gián đoạn. Chụp nhấp nháy để chẩn đoán chảy máu có lợi nhất trong việc phát hiện chảy máu đang tiến triển, mức độ nhẹ hoặc cách hồi cho kết quả nhanh hơn chụp động mạch và mang lại kết quả chẩn đoán tối đa. Sau cùng, thụt baryt đã có một vai trò giới hạn trong việc đánh giá chảy máu cấp tính ở trực tràng. Mặc dầu nó có thể định được vị trí nguồn gốc chảy máu song nó lại không xác định được đúng nơi chảy máu. Hơn nữa, nếu rỉ máu tiếp diễn thì thủ thuật soi đại tràng hay chụp động mạch, tiến hành sau đó sẽ khó đánh giá vì chất cản quang vẫn còn lại. Do vậy, người ta khuyên không dùng baryt trong các trường hợp chảy máu cả phần trên lẫn phần dưới ít nhất 48h sau khi ngừng chảy máu.

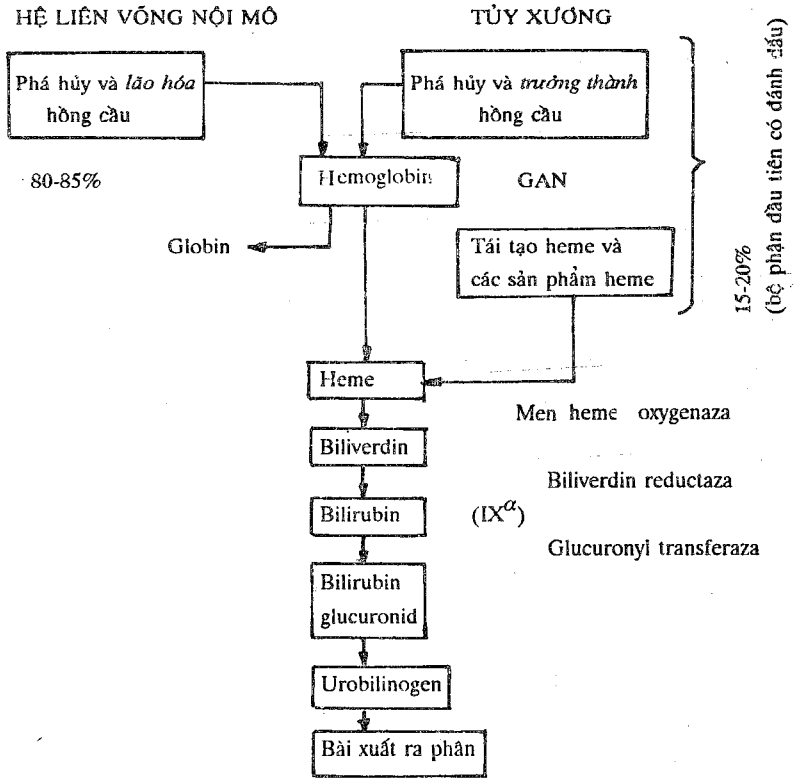
38. VÀNG DA VÀ GAN TO

VÀNG DA

Vàng da (icterus) chỉ tình trạng nhiễm sắc tố màu vàng ở da và củng mạc do bilirubin. Đây là hậu quả của tăng bilirubin trong máu lưu hành. Người bệnh vàng da có thể đi khám vì nước tiểu sẫm màu hoặc da hay củng mạc có màu vàng và đây là triệu chứng lâm sàng đầu tiên được phát hiện. Củng mạc vàng được quy là do mô tế bào này có nhiều tổ chức chun có một ái lực đặc biệt đối với bilirubin. Vàng da phải phân biệt với các nguyên nhân khác cũng khiến da nhiễm sắc tố vàng như tăng caroten-máu (xem thêm ch.51 và 76) là do hiện diện các sắc tố dạng caroten ở trong máu lưu hành và có kèm vàng da nhưng không vàng củng mạc.

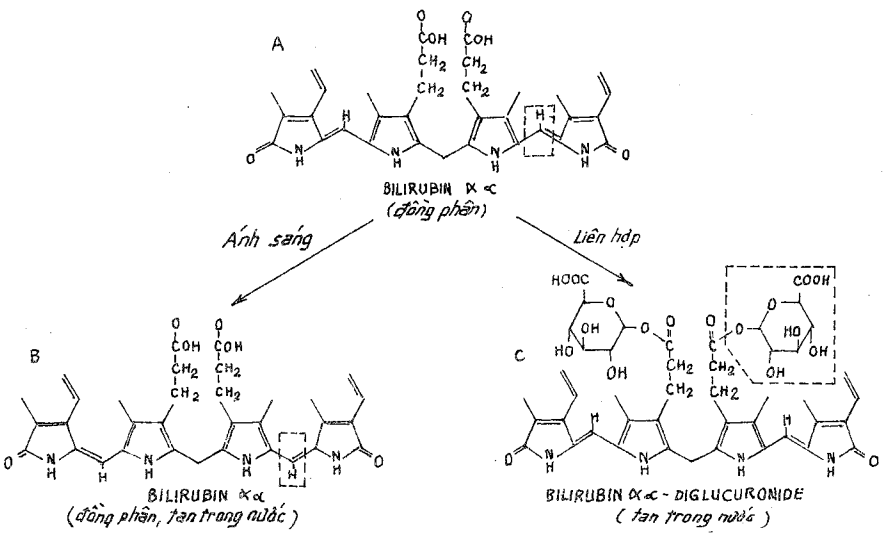
Nồng độ bilirubin huyết thanh là từ 0,3 đến 1,0 mg/dL (hoặc 5,1 đến 17 milimol/lit) và, bình thường ra phần lớn không được liên hợp (hình 38-1).

Hình 38-1. Các nguồn gốc và các chất tiền thân của bilirubin và các giai đoạn chuyển hóa, bài xuất xảy ra sau.



Nồng độ đích thực theo đó vàng da bắt đầu biểu hiện rõ trên lâm sàng thì không cố định, song người ta thường có thể nhận biết được vàng da khi nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh vượt quá 2 đến 2,5 mg/dl. Nếu vàng đậm thì da có thể có một màu lục nhạt do bilirubin chuyển thành biliverdin, một sản phẩm oxy hóa của bilirubin.

Quá trình oxy hóa diễn ra dễ dàng hơn với bilirubin liên hợp, và do vậy màu xanh lục dễ nhìn thấy hơn với điều kiện tăng rõ bilirubin liên hợp trong máu. Khi bilirubin được tiếp xúc với ánh sáng lam nhìn thấy được (430 đến 470 nm) thì các đồng phân của bilirubin được sản xuất ra. Các đồng phân quang học này là phân cực (vì chúng không cho phép tạo cầu nối hydro bên trong phân tử) và có thể được gan bài xuất vào mật mà không cần được liên hợp hóa (Hình 38-2).



Hình 38-2. Giản đồ cho thấy sự hoán chuyển bilirubin IX α thành các dẫn chất tan trong nước bởi phân cực quang học hoặc cơ chế liên hợp. Tại A là sắc tố đồng phân z-z không liên hợp bình thường; đường gạch chỉ vị trí đứng thẳng của H tại các cầu methen nối các phân tử pyrrol. B chỉ tác dụng của ánh sáng dẫn tới hình thành đồng phân E-E tan trong nước; hình hộp có đường gạch là để nhấn mạnh sự đảo ngược của các nguyên tử H tại các cầu methen giữa các phân tử pyrrol. C chỉ sự tạo thành bilirubin diglucuronid tan trong nước; hộp đường gạch đóng lại một trong hai nửa acid glucuronic.

SẢN XUẤT VÀ CHUYỂN HÓA BILIRUBIN

Các nguồn bình thường sản xuất bilirubin (Hình 38-2)

Phần lớn bilirubin được dẫn xuất từ dị hóa hemoglobin hiện diện trong tế bào hồng cầu lão hóa. Bình thường ra, nguồn này chiếm chừng 80 đến 85 phần trăm lượng bilirubin sản xuất hàng ngày. Khi một tế bào hồng cầu trong máu lưu hành đạt tới điểm kết thúc đời sống bình thường của nó chừng 120 ngày, thì nó bị phá hủy trong hệ liên võng nội mô. Trong quá trình dị hóa hemoglobin, trước hết globin được tách khỏi heme, sau đó phần nửa heme (ferroprotoporphyrin IX) được tách ra theo cơ chế oxy hóa và chuyển thành bilirubin nhờ một men oxygenaza heme của vi tiêu thể. Hệ enzym này đòi hỏi oxy và một đồng yếu tố, nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADPH). Bilirubin (dưới dạng hóa học của bilirubin IX α) sau đó được hình thành từ biliverdin nhờ men biliverdin reductaza.

Chừng 15 đến 20 phần trăm bilirubin được dẫn xuất từ các nguồn khác nguồn hồng cầu lão hóa. Một nguồn là sự *phá hủy các tế bào dạng hồng cầu đang trưởng thành trong tủy xương*, hoặc cái gọi là tạo hồng cầu vô hiệu (xem ch.287). Nguồn khác là *các thành phần không phải dạng hồng cầu*, nhất là tại gan, và có liên quan đến sự tái sinh heme và các protein heme (như cytochrom, myoglobin và các enzym chứa heme). Hai nguồn bilirubin này được mệnh danh tập thể là *phân xuất có đánh dấu ban đầu*, một thuật ngữ xuất phát từ các thực nghiệm với glycin có đánh dấu và acid Δ-aminolevulinic (ALA). Do vậy, khi đem glycin có đánh dấu tiêm cho một người bình thường thì chừng 15 phần trăm xuất hiện trong urobilinogen có trong phân từ 3 đến 5 ngày đầu; 85 phần trăm chất đánh dấu này xuất hiện trong một khoảng thời gian lâu hơn với đỉnh điểm chừng 120 ngày và phản ánh lượng bilirubin được sản xuất ra từ sự phá hủy bình thường các tế bào hồng cầu lão hóa.

Chuyển vận bilirubin Sau khi giải phóng bilirubin không liên hợp vào huyết tương thì thật sự toàn bộ sắc tố này được *gắn chặt vào albumin*. Khả năng gắn tối đa là 2 mol bilirubin cho một mole albumin theo một cách thuận nghịch và không đồng hóa trị. Một số anion hữu cơ như sulfonamid và salixilê chẳng hạn, cạnh tranh với bilirubin và có thể đẩy bilirubin ra khỏi albumin khiến nó đi vào các mô tế bào như hệ thần kinh trung ương. Phần lớn bằng chứng gắn albumin là nhờ các nghiên cứu dùng bilirubin không liên hợp. Bilirubin liên hợp cũng gắn vào albumin song theo cả hai cách một chiều và hai chiều. Cách gắn thuận nghịch tương tự như cách gắn không đồng hóa trị của bilirubin không liên hợp, song gắn yếu hơn nhiều. Typ thứ hai liên quan đến một phức hợp albumin - bilirubin rất chặt, không thuận nghịch xuất hiện trong huyết thanh khi hoạt động bài xuất bilirubin của gan bị suy giảm (ví dụ, trong trường hợp ứ mật). Do bản chất của cơ chế gắn nên phức hợp này không xuất hiện trong nước tiểu. Dạng liên hợp albumin-bilirubin này cũng có thể phát hiện được trong huyết thanh nhiều tuần sau khi giải quyết tắc nghẽn hoặc trong khi bình phục khỏi bệnh vàng da do tế bào gan.

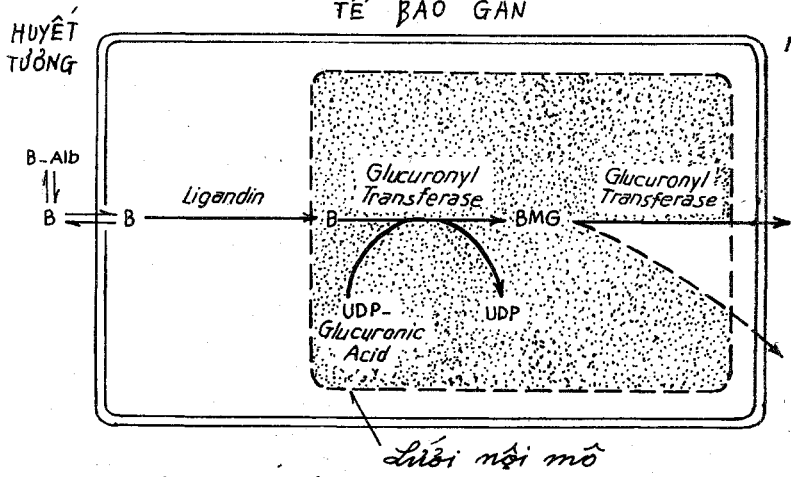
Người ta tìm thấy bilirubin trong các dịch cơ thể (dịch não tủy, tràn dịch khớp, nang...) theo tỷ lệ cân xứng với nồng độ albumin của các dịch này song không thấy có trong các chất chế tiết thực sự như nước mắt, nước bọt và dịch tụy.

Màu vàng còn chịu ảnh hưởng của lưu lượng máu và tình trạng phù. Các chi bị liệt và các vùng phù nề có thể có hướng không bắt màu, và vàng da "một bên" có thể gặp ở những người bệnh có liệt nửa thân và phù nếu vàng da xuất hiện.

Chuyển hóa bilirubin ở gan (Hình 38-3) Gan chiếm một vai trò trung tâm trong chuyển hóa các sắc tố mật. Người ta thừa nhận có 3 giai đoạn riêng biệt: (1)*bắt giữ ở gan*, (2) *liên hợp* và (3) *tiết* ra mật. Trong 3 giai đoạn này, tiết ra mật thể hiện một giai đoạn có giới hạn và là một giai đoạn dễ bị ảnh hưởng nhất nếu tế bào gan bị thương tổn.

BẮT GIỮ Bilirubin không liên hợp gắn vào albumin được đưa tới tế bào gan, và ngay lúc tới thì sắc tố và albumin đã phân ly nhau. Giai đoạn bắt giữ và sau đó sự tích trữ bilirubin ở gan lôi kéo việc gắn bilirubin vào một số protein anion bào tương có chức năng gắn, nhất là *ligandin*. Hiện tượng gắn này có thể ngăn cản bilirubin tuôn trở lại vào huyết tương.

LIÊN HỢP Bilirubin không liên hợp không tan trong nước nên phải được chuyển thành *một dẫn chất tan trong nước* để được gan tiết ra thành mật. Quá trình này được hoàn tất tại nơi mà bilirubin được ưu thế chuyển thành bilirubin glucuronid. Phản ứng diễn ra trong lưới nội bào tương của các tế bào gan nhờ tác động của men bilirubin glucuronyl transferaza. Như được trình bày trên hình 38-3, quá trình này thể hiện một phản ứng hai bước, bước đầu thành hình monoglucuronid tiếp theo là sản xuất ra diglucuronid. Bình thường ra, mật chứa 85 phần trăm bilirubin dạng liên hợp hai lần và 15 phần trăm dạng liên hợp một lần. Bilirubin không liên hợp, bình thường ra, *không được gan tiết* thành mật (trừ phi được oxy hóa quang học, xem ở dưới).



Hình 38.3 Giản đồ bắt giữ, liên hợp và tiết bilirubin bởi tế bào gan. Mặc dầu sự chuyển đổi BMG thành BDG hình như được xúc tác bởi men glucuronyl transferaza, song một số người cho rằng nó được thành hình bởi một men transglucuronidaza màng bào tương.
- B = Bilirubin
- BMG = Bil. monoglucuronid
- BDG = Bil. diglucuronid
- UDP = Uridin diphosphat

BÀI XUẤT HOẶC CHẾ THÀNH MẬT Bình thường ra, bilirubin muốn được tiết thành mật thì *sắc tố phải ở dưới dạng liên hợp*. Mặc dầu toàn bộ quá trình chưa được hiểu đầy đủ, song dường như bilirubin liên hợp tiết thành mật là một bước tùy thuộc năng lượng và *mức độ có giới hạn* trong quá trình chuyển hóa bilirubin của gan. Khi bước này bị cản trở thì hai hậu quả xảy ra: (1) giảm bài tiết bilirubin vào đường mật, và (2) "trào ngược" hoặc bilirubin từ tế bào gan vào lại trong dòng máu.

Như đã chỉ ra ở trên, bilirubin IX α có thể tồn tại dưới bốn dạng đồng phân hình học. Dạng đồng phân xuất hiện tự nhiên là dạng Z-Z (xem hình 38-2) tạo ra cầu nối hydro nội phân tử khiến phân tử trở nên kỵ nước. Các dạng đồng phân khác (Z-E, E-Z và E-E, tùy thuộc vị trí các hydro tại hai cầu có liên kết kép) có thể được tạo ra nếu được tiếp xúc với ánh sáng màu xanh lơ và không bền vững. Các dạng này *tan trong nước* là vì cấu trúc hình học của chúng ngăn cản sự liên kết hydro nội phân tử. Do vậy, các đồng phân này (đồng phân quang học) có thể được *tiết* vào đường mật *mà không cần phải được liên hợp*. Đồng phân tự nhiên Z-Z cũng trở nên tan trong nước nhờ liên hợp với acid glucuronic. Bilirubin glucuronid được hình thành sẽ ngăn cản liên kết hydro nội phân tử, khiến phân tử thành phân cực và dễ chế tiết sắc tố vào đường mật (Hình 38-2).

Giai đoạn ruột của chuyển hóa bilirubin Sau khi xuất hiện trong lòng ruột, bilirubin glucuronid có thể được bài tiết vào phân hoặc được chuyển hóa thành urobilinogen và các sản phẩm có quan hệ. Vì lý do tính phân cực của nó, bilirubin liên hợp không được tái hấp thu tại niêm mạc ruột, một cơ chế có thể giúp cơ thể giải thoát khỏi sắc tố này. Sự tạo thành urobilinogen từ bilirubin liên hợp cần tác động của các vi khuẩn và diễn ra tại phần trên ruột non và đại tràng.

Ngược lại với bilirubin liên hợp, *urobilinogen được tái hấp thu* từ ruột non đi vào tuần hoàn của và do vậy lệ thuộc tuần hoàn gan ruột. Một số urobilinogen được gan tiết trở lại vào mật; phần còn lại được bài xuất trong nước tiểu với một số lượng thường không quá 4 mg mỗi ngày. Khi cơ chế tiết mật của gan bị ảnh hưởng (ví dụ trong bệnh tế bào gan) hoặc bilirubin được sản xuất quá nhiều (ví dụ trong thiếu máu huyết tán) thì urobilinogen nước tiểu có thể gia tăng đáng kể.

Lượng bài xuất bình thường urobilinogen trong phân là từ 50 đến 280 mg mỗi ngày. Trong các điều kiện giảm tiết bilirubin liên hợp vào ruột (ví dụ bệnh gan, tắc đường mật) hoặc hủy vi khuẩn chỉ do dùng kháng sinh, thì sự bài xuất ra phân sẽ giảm. Trong thiếu máu tiêu huyết, urobilinogen tiết vào nước tiểu và phân tăng lên nhiều.

Ở một người bình thường có thể tích máu 5 lít và một nồng độ hemoglobin 15 g/dl, thì hemoglobin toàn phần trong máutuần hoàn là 750g. Vì lý do có chừng 0,8 phần trăm số tế bào hồng cầu hằng ngày bị phá hủy nên có tới 6,3 g hemoglobin phải bị dị hóa.

Bài xuất bilirubin qua thận Bình thường ra, nước tiểu chứa một lượng bilirubin không thể phát hiện được bằng các kỹ thuật thường dùng, mặc dầu có thể phát hiện được vệt bằng các kỹ thuật quang phổ nhạy. Bilirubin không liên hợp, vốn được gắn chặt với albumin, không được lọc qua cầu thận, và vì lý do không có quá trình chế tiết bilirubin tại ống thận, nên *bilirubin không liên hợp (như dạng đồng phân IXα,Z-Z) không được bài xuất trong nước tiểu*. Mặt khác bilirubin liên hợp ít gắn chặt hơn với albumin, một phân suất nhỏ (chừng 5 phần trăm) không được gắn. Bộ phận không gắn này có thể được thẩm tích và lọc qua cầu thận. Do vậy, trái với bilirubin liên hợp, một bộ phận *bilirubin liên hợp của huyết tương xuất hiện trong nước tiểu* . Muối mật làm tăng tính thẩm tích của bilirubin liên hợp, và trong vàng da do tắc mật, nồng độ acid mật trong huyết tương có thể giải thích sự bài xuất gia tăng bilirubin liên hợp qua thận. Điều này còn có thể lý giải tại sao trong tắc đường mật, nồng độ bilirubin liên hợp trong huyết thanh có chiều hướng tăng tới đỉnh cao và không vượt quá 30 tới 40 mg/dL, còn trong thương tổn nặng tế bào gan thì nồng độ bilirubin có thể cao hơn.

CÁC TÉT HÓA HỌC PHÁT HIỆN CÁC SẮC TỐ MẬT

Tét hóa học được sử dụng rộng rãi nhất để phát hiện các sắc tố mật trong huyết thanh là phản ứng van den Bergh. Trong phản ứng này, các sắc tố bilirubin được diazo-hóa bằng acid sulfanilic, và các sản phẩm tạo sắc tố được định lượng bằng kỹ thuật sắc ký. Phản ứng van den Bergh có thể được sử dụng để phân biệt bilirubin không liên hợp với bilirubin liên hợp vì lý do các thuộc tính hòa tan của các sắc tố khác nhau. Khi phản ứng được tiến hành trong một môi trường *nước*, thì bilirubin liên hợp tan trong nước phản ứng lại để cho cái gọi là phản ứng van den Bergh trực tiếp. Nếu phản ứng được thực hiện trong môi trường *methanol* các liên kết hydro nội phân tử của bilirubin không liên hợp bị phá vỡ; do vậy cả sắc tố liên hợp lẫn không liên hợp đều phản ứng, cho một định lượng nồng độ bilirubin *toàn phần* . Dem nồng độ bilirubin toàn phần trừ đi bilirubin phản ứng trực tiếp sẽ cho trị số *gián tiếp*, nghĩa là nồng độ bilirubin không liên hợp.

Trong phản ứng van den Bergh trực tiếp, chính xác nhất là các kỹ thuật được thực hiện ở thời điểm 1 phút. Nếu phản ứng tiến hành lâu hơn thì một lượng nhỏ sắc tố không liên hợp có thể bắt đầu phản ứng trong môi trường nước. Kết quả là, nếu phản ứng thực hiện vào lúc 30 phút ở một người bệnh tăng bilirubin không liên hợp trong máu, thì sẽ có thể có được các trị số thấp giả tạo bilirubin phản ứng gián tiếp. Điều này là để nhấn mạnh rằng các phản ứng van den Bergh trực tiếp và gián tiếp được xem là những cách đánh giá *gần đúng* (không phải cách định lượng tuyệt đối) các sắc tố liên hợp và không liên hợp.

Phương pháp chính xác nhất định lượng bilirubin trong các dịch sinh học liên quan đến sự tạo thành các methyl ester bilirubin (bằng kỹ thuật tiêu methanol trong môi trường kiềm) và đo các sản phẩm bằng kỹ thuật sắc ký lỏng có nồng độ chính xác cao (HPLC: high performance liquid chromatography). Các công trình nghiên cứu bằng kỹ thuật này cho thấy *huyết thanh bình thường chứa phần lớn là bilirubin không liên hợp*, chưa tới 4 phần trăm bilirubin toàn phần ở trong dạng liên hợp. Điều này xác nhận điều nghi ngờ từ lâu là lượng nhỏ bilirubin "phản ứng trực tiếp" định lượng bằng phương pháp van den Bergh (0,1 đến 0,3 mg/dL) là không đúng và là con số quá cao về lượng bilirubin liên hợp thực sự hiện diện trong huyết thanh bình thường. Kỹ thuật HPLC cũng cho thấy ở người bệnh có bệnh gan và tăng bilirubin liên hợp trong máu, huyết thanh chứa những lượng đáng kể các dạng *liên hợp đơn* cũng như *liên hợp kép*". Tóm tắt những khác biệt mấu chốt trong các thuộc tính và các phản ứng của các sắc tố bilirubin được trình bày trong bảng 38-1).

Việc định tính bilirubin trong nước tiểu có thể được

thực hiện bằng các viên tét vàng da (Ictotest) hoặc bằng giấy nhúng. Tét làm nổi bọt cũng là một kỹ thuật đơn giản và có giá trị ứng nghiệm định tính. Nếu lắc mạnh nước tiểu bình thường đựng trong một ống nghiệm thì sẽ nổi bọt hoàn toàn trắng. Trong nước tiểu có bilirubin bọt sẽ có màu vàng. Sự khác biệt này có thể là tế nhị và chỉ thật hiển nhiên nếu so sánh với một mẫu nước tiểu bình thường và một mẫu chứa bilirubin, ống kề ống.

Ngoại trừ nước tiểu đậm đặc còn nguyên nhân thường gặp nhất khiến nước tiểu có màu vàng nâu hoặc vàng sẫm là bilirubin-niệu. Tuy vậy, các cơ chế khác và các bệnh có kèm nước tiểu sẫm màu phải được xem xét. Những trường hợp này gồm nước tiểu vàng do dùng thuốc (ví dụ sulfasalazin); nước tiểu đỏ do bệnh ứ porphyrin, hemoglobin-niệu, myoglobin-niệu hoặc các thuốc ví dụ piridium; và nước tiểu nâu sẫm hoặc đen là do acid homogentisic (trong bệnh mô xám nâu) hoặc do hắc tố (bệnh u hắc tố).

Bảng 38-1. Đối chiếu những khác biệt quan trọng giữa bilirubin liên hợp và không liên hợp

Các thuộc tính và phản ứng	Không liên hợp*	Liên hợp
Tan trong nước	0	+
Có ái lực với lipid	+	0
Bài xuất qua thận	0	+
Phản ứng van den Bergh	Gián tiếp (toàn phần trừ trực tiếp)	Trực tiếp
Gắn vào albumin huyết thanh (thuận nghịch)	+++	+
Tạo thành phức hợp bilirubin-albumin (không thuận nghịch)	0	+†

* *Các thuộc tính này ứng dụng cho bilirubin IXα xuất hiện tự nhiên. Các đồng phân hình học và quang học khác hoạt động giống bilirubin liên hợp. Xem chi tiết trong bài.*

(†) Có thể phát hiện được trong huyết tương trong trường hợp ứ mật (xem trong bài).

TIẾP CẬN NGƯỜI VÀNG DA

Một khi vàng da được nhận biết về lâm sàng hoặc hóa học, thì điều quan trọng là phải xác định xem nó chủ yếu là do tăng bilirubin không liên hợp hay bilirubin liên hợp. *Một đầu mối đơn giản về phương diện này là xác định xem bilirubin có hiện diện trong nước tiểu hay không.* Nếu nó không có trong nước tiểu thì gợi ý là tăng bilirubin không liên hợp trong máu (là vì sắc tố này không được lọc qua cầu thận), nếu nó hiển diện thì chứng tỏ tăng bilirubin liên hợp trong máu.

Sau đó người ta có thể tiến hành định lượng hóa học các sắc tố bilirubin trong huyết thanh. Trong tăng bilirubin không liên hợp trong máu là chủ yếu, thì 80 đến 85 phần trăm lượng bilirubin huyết thanh toàn phần được định lượng như là không liên hợp bằng phản ứng van den Bergh, song hơn 96 phần trăm bằng kỹ thuật HPLC. Được xem là tăng bilirubin liên hợp trong máu nếu hơn 50 phần trăm bilirubin huyết thanh là typ liên hợp. Huyết thanh của những người bệnh này sẽ chứa cả thể liên hợp mono lẫn diglucuronid.

Những xáo trộn của chuyển hóa bilirubin có thể diễn ra thông qua một trong bốn cơ chế: (1) sản xuất thừa, (2) giảm bắt giữ ở gan, (3) giảm liên hợp tại gan, và (4) giảm bài tiết bilirubin vào ống mật (do các yếu tố cả trong gan lẫn ngoài gan). Vàng da còn có thể được mô tả dựa trên cơ sở các cơ chế sinh bệnh hoặc các quá trình bệnh lý dẫn tới tăng nồng độ bilirubin. Do vậy, các thuật ngữ *vàng da tiêu huyết, vàng da do tế bào gan* và *vàng da tắc mật* (hay *ứ mật*) thường được sử dụng. Dành rằng các cách phân loại này và các thuật ngữ này là hữu ích, song ở bất cứ người bệnh nào cũng đều có thể

có không chỉ một sự xáo trộn hoặc không chỉ có một "typ" vàng da. Chẳng hạn, một người bệnh xơ gan có thể không những chỉ có thương tổn chức năng tế bào gan (và do vậy có vàng da do thương tổn tế bào gan) mà còn có cả tan huyết nữa. Hơn nữa, vàng da tắc mật có thể do hoặc là tắc mật *cơ học* các đường dẫn mật gốc hoặc do các yếu tố *chức năng* làm gan giảm bài tiết mật vào đường mật.

Bảng 38-2. Phân loại vàng da dựa vào sự xáo trộn cơ bản của chuyển hóa bilirubin

I. Chủ yếu *tăng bilirubin không liên hợp* trong máu
- A. Sản xuất thừa
  1. Tan huyết (trong và ngoài lòng mạch)
  2. Tạo hồng cầu vô hiệu
- B. Giảm bắt giữ ở gan
  1. Thuốc (ví dụ: acid flavaspidic)
  2. Ăn chay dài ngày (< 300 cal/ngày)
  3. Nhiễm khuẩn huyết.
- C. Giảm quá trình liên hợp bilirubin (giảm hoạt tính men, glucuronyl transferaza)
  1. Hội chứng Gilbert (*giảm nhẹ* hoạt độ transferaza)
  2. Crigler-Najjar typ II (*giảm vừa phải hoạt độ transferaza)*
  3. Crigler-Najjar typ I (*không có men transferaza)*
  4. Vàng da sơ sinh
  5. Thiếu hụt men transferaza mắc phải.
     a. Ức chế do thuốc (ví dụ: pregnanediol, cloramphenicol)
     b. Bệnh tế bào gan (viêm gan, xơ gan)*
  6. Nhiễm trùng huyết

II. Chủ yếu tăng bilirubin *liên hợp*
- A. Bài xuất tại gan giảm (các khuyết tật tại gan)
  1. Các rối loạn có tính chất gia đình hoặc di truyền
     a. Hội chứng Dubin - Johnson, hội chứng Rotor
     b. Ứ mật tái phát (lành tính) trong gan
     c. Vàng da ứ mật khi có chửa
  2. Các rối loạn mắc phải
     a. Bệnh tế bào gan * (ví dụ: viêm gan virut hay do thuốc)
     b. Ứ mật do thuốc ví dụ: uống thuốc tránh thụ thai, methyltestosteron)
     c. Nhiễm trùng huyết
- B. Tắc mật ngoài gan (tắc cơ học, ví dụ: sỏi, chỗ chẹt, u ống dẫn mật)

* *Trong bệnh tế bào gan (viêm gan hoặc xơ gan) thường có trở ngại trong ba giai đoạn chuyển hóa bilirubin - bắt giữ, liên hợp và bài tiết. Tuy vậy, bài tiết là bước có mức độ hạn chế và thường bị ảnh hưởng nhiều nhất. Kết quả là tăng bilirubin liên hợp trong máu.*

Chương này chỉ mô tả ngắn gọn các typ vàng da chính. Những chi tiết về từng bệnh sẽ được bàn tới trong chương 246.

Vàng da chủ yếu do tăng bilirubin không liên hợp trong huyết thanh

SẢN XUẤT THỪA BILIRUBIN Khi một lượng hemoglobin gia tăng rời khỏi hồng cầu đi vào tuần hoàn máu hoặc tới các mô tế bào thì gọi là sản xuất gia tăng bilirubin. Sự thể này được phản ánh bằng các nồng độ bilirubin không liên hợp gia tăng trong huyết thanh, song với nồng độ ít khi vượt qúa 3 tới 4 mg/dL. Cũng có thể có một mức gia tăng nhẹ bilirubin liên hợp, song dựa trên một cơ sở tỷ lệ phần trăm thì lượng gia tăng này tương đương với nồng độ huyết thanh người bình thường, nghĩa là 4 phần trăm hoặc ít hơn bilirubin toàn phần . Các nguyên nhân làm tăng sản xuất bilirubin được mô tả chi tiết ở chương 246.

BẮT GIỮ BILIRUBIN GIẢM ĐI Ở GAN Như đã chỉ ra trước đây, việc tế bào gan bắt giữ bilirubin có dính líu đến sự phân ly sắc tố khỏi albumin, rồi gắn vào ligandin. Trong một số trường hợp vàng da do thuốc gây ra (ví dụ: do acid flavaspidic) và có thể cả một số bệnh nhân có hội chứng Gilbert nữa, có thể có một sự xáo trộn tại giai đoạn này của chuyển hóa bilirubin (xem ch. 246).

LIÊN HỢP GLUCURONID BỊ SÚT KÉM Những xáo trộn cả mắc phải lẫn di truyền trong glucuronyl transferaza tại gan đều diễn ra. Ở thai nhi và lúc đẻ, hoạt tính glucuronyl transferaza đều thấp và có vẻ là để giải thích một phần *vàng da sơ sinh* bình thường ra thấy giữa ngày thứ hai và ngày thứ năm sau khi đẻ. Giảm *nhẹ* hoạt độ men glucuronyl

transferaza xuất hiện trong hội chứng Gilbert, giảm *vừa phải* thấy trong hội chứng Crigler Najjar typ II và men này hoàn toàn *thiếu* trong một hội chứng hiếm gặp là Crigler-Najjar typ I (xem chương 246).

Các khuyết tật mắc phải trong hoạt tính men glucuronyl transferaza có thể do thuốc (nghĩa là ức chế enzym) hay do bệnh nội tại của gan gây ra. Tuy vậy, nếu tế bào gan thương tổn thì năng lực bài tiết của gan sẽ bị ảnh hưởng nhiều hơn so với năng lực liên hợp. Do vậy, trong phần lớn các bệnh tế bào gan, tăng bilirubin-máu ưu thế là typ liên hợp (xem ch. 246).

VÀNG DA TĂNG CHỦ YẾU BILIRUBIN LIÊN HỢP TRONG HUYẾT THANH

GIẢM BÀI TIẾT BILIRUBIN CỦA GAN Giảm bài tiết bilirubin vào các vi mật quản, do yếu tố chức năng hay cơ học, đều làm tăng bilirubin liên hợp trong máu và gây ra bilirubin-niệu. Sự hiện diện của *bilirubin trong nước tiểu là bằng chứng tăng bilirubin liên hợp trong máu* và là điểm quan trọng nhất trong chẩn đoán phân biệt vàng da. Những dấu hiệu này đồng nhất với các dấu hiệu xuất hiện trong tắc hoàn toàn đường dẫn mật, điều này nói lên *vàng da do bệnh tế bào gan đôi khi có thể phân biệt với vàng da do tắc mật ngoài gan đơn thuần chỉ dựa vào cơ sở những thay đổi trong chuyển hóa sắc tố mật mà thôi*. Thực vậy, thường có những trường hợp không thể phân biệt được hai điều kiện này bằng bất cứ tiêu chuẩn sinh hóa nào, nên cần tiến hành sinh thiết gan hoặc các kỹ thuật chẩn đoán khác (như siêu âm) để có chẩn đoán dứt khoát.

Nếu có trở ngại trong bài tiết bilirubin liên hợp vào mật thì theo cơ chế nào sắc tố nào đi vào hệ tuần hoàn ? Có nhiều định đề đã được đưa ra về "sự vào lại" này:

(1) Vỡ các vi mật quản do hoại tử tế bào gan tạo ra các thành của chúng.

(2) Tắc các vi mật quản do mật đặc hoặc bị chèn ép bởi các tế bào gan sưng to

(3) Tắc các đường mật tận cùng trong gan (các tiểu mật quản) do các tế bào viêm.

(4) Tính thấm của tế bào gan bị suy biến, và

(5) Sự bài tiết bị suy giảm làm tích tụ bilirubin liên hợp trong các tế bào gan, rồi khuếch tán vào huyết tương.

Mặc dầu một số định đề này mang tính ức đoán, song chắc là có nhiều trong các cơ chế trên có tham gia. Chẳng hạn, đôi khi trong các mặt cắt mô học, thấy rõ mật thoát ra qua các kẽ nứt tại các thành vi mật quản ở những vùng hoại tử. Tương tự, các nghiên cứu vi thể các mẫu phẩm gan của chuột nhắt có tiêm chất nhuộm huỳnh quang cho thấy có luồng mật trào ngược từ các vi mật quản vào các xoang. Tuy vậy, không cần dẫn chứng một thương tổn giải phẫu nào, vì lý do nếu truyền khối lượng lớn bilirubin không liên hợp vào các đối tượng bình thường thì xuất hiện tăng bilirubin liên hợp trong máu; điều này được lý giải một cách hợp lôgic nhất bằng khuách tán thụ động.

TẮC MẬT NGOÀI GAN Tắc hoàn toàn các đường mật ngoài gan dẫn tới vàng da với ưu thế tăng bilirubin liên hợp trong máu và bilirubin-niệu và phân màu đất sét. Mật không tới được ruột hiển nhiên là khiến urobilinogen biến mất khỏi phân và nước tiểu. Nồng độ bilirubin tăng tuần tiến nhưng sau đó thường đạt tới đỉnh cao ở mức 30 đến 40 mg/dL.

Trong chừng mực nào đó, có thể cắt nghĩa đỉnh cao này bằng một thế cân bằng giữa sự bài tiết của thận và sự chuyển hướng của bilirubin tới các sản phẩm chuyển hóa khác. Trong vàng da do tổn thương tế bào gan, một đỉnh cao như vậy có chiều hướng không xảy ra, và có thể thấy những nồng độ thừa bilirubin tới 50 mg/dL, một phần do đồng thời có tan huyết và suy thận.

Tắc một phần các đường mật ngoài gan cũng gây ra vàng da song chỉ có thể xảy ra nếu áp lực bên trong đường mật gia tăng vì lý do bài xuất bilirubin không giảm trừ phi áp lực bên trong đường dẫn mật tiếp cận áp lực chế tiết mật tối đa chừng 250 mm Hg.Vàng da có thể xuất hiện ở mức áp lực thấp hơn nhiều nếu tắc có biến chứng nhiễm trùng đường mật hoặc biến chứng thương tổn tế bào gan. Do vậy, vàng da, bilirubin-niệu và phân màu đất sét là những dấu hiệu không hằng định trong tắc mật một phần, và lượng urobilinogen trong nước tiểu và phân thay đổi tùy mức độ tắc.

Dự trữ chức năng của gan lớn đến nỗi *tắc các đường mật trong gan* cũng không gây vàng da trừ phi đường dẫn lưu mật từ một khu vực rộng lớn như mô gan bị gián đoạn. Cả một trong hai ống gan lớn hoặc cả một số lớn các nhánh mật quản có thể bị tắc mà vẫn không gây vàng da. Trên súc vật thực nghiệm, phải làm tắc nghẽn dẫn lưu đường mật ít nhất 75

phần trăm nhu mô gan mới thấy xuất hiện vàng da.

Những điểm bổ sung về thuật ngữ học Trong thực hành lâm sàng, một người bệnh có thể được mô tả là vàng da *tắc mật* hoặc vàng da *ứ mật*. Nói như thế có nghĩa là về mặt lâm sàng, và nhất là về mặt sinh hóa học, ít có khả năng có thương tổn tế bào gan và những nét đặc trưng chính chỉ ra sự cản trở, hoặc tắc nghẽn, lưu thông của mật. Trong thể điển hình, người ta có thể chờ đợi một người bệnh như vậy sẽ bộc lộ: (1) ưu thế tăng bilirubin liên hợp trong máu, (2) ít có thay đổi sinh hóa về thương tổn nhu mô gan, (3) tăng vừa phải hay tăng rõ rệt nồng độ phosphataza kiềm trong huyết thanh (thường là gấp ba đến bốn lần bình thường hoặc quá 250 đvqt/lít). Như sẽ được nhấn mạnh trong các chương 244 và 245, nếu *tăng phosphataza kiềm* ở một người bệnh vàng da hoặc có bệnh gan, mà không có các rối loạn khác như bệnh xương chẳng hạn, thì khả năng lớn nhất là việc chế tiết mật bị nhiễu hoặc có một quá trình thâm nhiễm trong gan. Tuy vậy, *chỉ dựa vào các tét labô không thôi sẽ không thể phân biệt được ứ mật trong gan với ngoài gan.* Một số nhà lâm sàng dành thuật ngữ vàng da tắc mật cho những trường hợp có thể chứng minh được tắc giải phẫu và dùng thuật ngữ vàng da ứ mật cho những trường hợp có bệnh nhu mô gan mà pha tắc là dựa trên một cơ sở chức năng. Tuy vậy, vì lý do hai thực thể này thường không thể phân biệt với nhau được dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng và hóa sinh, nên các thuật ngữ vàng da tắc mật và vàng da ứ mật thường được dùng thay thế cho nhau.

Các rối loạn tế bào gan trong đó vàng da có kèm một pha tắc nghẽn hoặc ứ mật bao gồm:

(1) Những ca viêm gan do virus theo một biến cố nào đấy,

(2) Các phản ứng do thuốc nhất là do clopromazin, methyltestosteron

(3) Một số trường hợp viêm gan do rượu hoặc thoái hóa mỡ gan do rượu.

(4) Vàng da trong ba tháng cuối khi có chửa.

(5) Phần lớn các trường hợp của hội chứng Dubin-Johnson hoặc Rotor.

(6) Ứ mật trong gan tái phát lành tính, và

(7) Một số typ vàng da sau giải phẫu.

Các rối loạn này và các rối loạn khác được bàn tới trong các chương 246 và 247.

Tóm lại, hết thảy các hình thái tăng bilirubin liên hợp trong máu, theo định nghĩa, đều có giảm sút bài tiết bilirubin vào mật. Trong phần lớn các trường hợp bệnh nhu mô gan, có nhiều xáo trộn chức năng gan được chứng minh bằng các tét hóa sinh. Tuy vậy, khi những hư biến quan trọng có thể phát hiện được của các tét chức năng gan gồm: (1) tăng bilirubin liên hợp trong máu và (2) tăng vừa phải hay tăng rõ nồng độ phosphataza kiềm huyết thanh, thì các thuật ngữ vàng da tắc mật hoặc vàng da ứ mật có thể là thích hợp. Những biện pháp kỹ thuật bổ sung, kể cả giải phẫu, thường là cần để xác định nguyên nhân ứ mật (xem các chương 243 và 245).

GAN TO Ở tư thế nằm ngửa, phần lớn lá gan nằm dưới bờ sườn phải. Ở một số người bình thường,có thể sờ thấy bờ gan 1 đến 2 cm dưới bờ sườn phải, và bản thân bờ gan sờ thấy được không bắt buộc là chỉ dẫn gan to. Trong việc lượng giá kích thước gan bằng thăm khám lâm sàng, cần xem xét hai yếu tố khác ngoài khả năng sờ thấy bờ gan, gọi là (1) vị trí bờ trên của gan xác định bằng gõ đục, và (2) tạng cơ thể.

Bình thường ra, vùng gõ đục bờ trên gan bên phải trên đường giữa xương đòn là ở tầm xương sườn thứ 5, song nếu là tạng suy nhược thì có thể thấp hơn. Bờ gan, bình thường ra, xuống 1 đến 3 cm nếu thở sâu. Ở những người tăng thể lực, gan có thể vươn sang bên trái của thành bụng, bờ dưới gan ở cao và không thể sờ thấy; ở những người thể lực giảm, với một góc sườn rất nhọn thì gan có thể nằm tại nửa phải của bụng, bờ gan có thể sờ thấy được 6 đến 8 cm dưới bờ sườn phải bên cơ thẳng thành bụng phải. Do vậy, sờ thấy được không nhất thiết hàm ý gan to.

Trong việc xác định độ lớn của gan bằng sờ, phải chắc chắn là đã sờ thấy gan thay vì các khối khác ở hạ sườn phải như túi mật, ung thư đại tràng, hoặc cục phân trong đại tràng. Độ lớn của gan thường được xác nhận bằng các kỹ thuật chụp rơnghen, gồm chụp nhấp nháy gan, chụp điện toán cắt lớp và chụp siêu âm.

Trong nhiều trường hợp gan to toàn bộ, thùy trái có thể sờ thấy được ở vùng thượng vị giữa mũi ức và rốn. Phải sờ kỹ gan trong khi người bệnh hít vào sâu để xác định xem bờ gan có đau không, đều hay không đều, chắc hay mềm, tròn và dày hoặc sắc. Bờ có cảm ứng và thường tròn nếu là một quá trình viêm gan, như trong viêm gan, hoặc nếu gan xung

huyết cấp diễn như trong suy tim mất bù. Có thể sờ thấy nhịp đập của gan nếu có hở van ba lá. Gan ung thư có thể sờ thấy cứng lởm chởm; gan xơ thì rất chắc.Gan lớn nhất thường gặp trong carcinom (tiên phát hoặc di căn), thâm nhiễm mỡ rõ, suy tim xung huyết mất bù, bệnh Hodgkin, và bệnh nhiễm tinh bột. Giảm nhanh chóng kích thước của gan có thể thấy trong suy tim được cải thiện, huy động mỡ từ gan hoặc hoại tử gan ồ ạt.

Bảng 38-3 trình bày các nguyên nhân khiến gan sờ thấy được hoặc gan to:

Bảng 38-3. Nguyên nhân gan sờ thấy hoặc gan to

I. Gan sờ thấy nhưng gan không to
   - A. Cơ hoành phải bị đẩy xuống (khí thũng, hen)
   - B. Thương tổn dưới cơ hoành (áp xe)
   - C. Thùy gan lạc chỗ (thùy Riedel)
   - D. Các cơ thành bụng cực kỳ mỏng hoặc thư giãn
   - E. Đôi khi có ở những người bình thường

II. Gan to
   - A. Xung huyết mạch máu (suy tim, nghẽn tĩnh mạch gan)
   - B. Tắc đường mật (thương tổn ống gan chung dẫn tới gan to và tiếp theo là xơ gan ứ mật)
   - C. Các rối loạn thâm nhiễm
     1. Tủy xương và các tế bào liên võng nội mô
        - a. Tạo huyết ngoài tủy.
        - b. Bệnh bạch cầu.
        - c. U lympho
     2. Mỡ
        - a. Gan thâm nhiễm mỡ (do rượu, đái tháo đường hoặc độc tố)
        - b. Bệnh Gaucher và một số các bệnh nhiễm lipid khác.
     3. Ứ glycogen (đái tháo đường, nhất là sau khi thừa insulin)
     4. Tinh bột
     5. Sắt (nhiễm sắc tố sắt và hemosiderin)
     6. U hạt (lao, sacoit)
   - D. Các bệnh viêm.
     1. Viêm gan - do thuốc hoặc tác nhân nhiễm trùng.
     2. Xơ gan - ngoại trừ trong các giai đoạn muộn nếu xơ kéo dài có thể khiến gan nhỏ lại, gan xẹp.
   - E. Các u - tiên phát hay di căn.
   - F. Các nang - bệnh đa nang, xơ gan bẩm sinh.

Ở người bệnh có gan to, đôi khi nghe cũng có ích. Có thể nghe thấy có một tiếng cọ (và sờ thấy) ở vùng hạ sườn phải; hiện tượng này thường do làm sinh thiết mới đây, do u hay viêm quanh gan. Trong tăng áp lực cửa, có thể nghe thấy một tiếng vo vo tĩnh mạch giữa rốn và mũi ức. Nghe thấy một tiếng thổi động mạch hoặc một tiếng nào đó trên mặt gan có thể là dấu hiệu u, mà thường là carcinom tế bào gan.

39. CHƯỚNG BỤNG VÀ CỔ TRƯỚNG

CHƯỚNG BỤNG

Bụng chướng là một vấn đề thường gặp trong y khoa lâm sàng và có thể là biểu hiện của khởi đầu của bệnh toàn thân hoặc một bệnh khác không nghi ngờ ở khoang bụng. To bụng theo *chủ quan*, thường được mô tả như một cảm giác bụng đầy lên hoặc phồng lên, thường là tạm thời và thường có liên quan đến một rối loạn chức năng dạ dày-ruột nếu không kèm các dấu hiệu thực thể khách quan tăng vòng bụng hoặc chướng cục bộ. *Béo phì* và tật uốn cột sống thắt lưng, có thể kèm bụng nhô ra, thường có thể phân biệt với tăng thực sự thể tích khoang màng bụng dựa vào bệnh sử và thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng.

Bệnh sử lâm sàng Bụng chướng có thể được người bệnh nhận thấy trước vì lý do tăng tuần tiến dây đai lưng hoặc kích thước quần áo, cái _ vẻ của thoát vị bụng hoặc bẹn hoặc thấy phồng lên một vùng. Thường thì bụng đã to ra đáng kể sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng rồi mà không nhận ra hoặc vì lý do vừa có béo phì hoặc vì lý do sự hình thành cổ trướng âm thầm, không đau, không có các

triệu chứng tại chỗ. Bụng căng tuần tiến có thể đi kèm một cảm giác "kéo ra" hoặc "căng ra" hai bên sườn hoặc hai bên háng và cảm giác đau mơ hồ phần dưới lưng. *Đau* khu trú thường do có dính lìu đến một tạng trong bụng (ví dụ: gan xung huyết thụ động, lách to, hoặc u đại tràng). Đau không thường gặp trong xơ gan có cổ trướng và nếu có phải xem xét khả năng viêm tụy, u tế bào gan hoặc viêm màng bụng. Cổ trướng căng hoặc các u trong bụng có thể làm tăng áp lực trong ổ bụng, gây ra *khó tiêu* và ợ nóng do luồng trào ngược dạ dày thực quản hoặc *khó thở, khó thở nằm* và *thở nhanh* vì cơ hoành bị đẩy lên cao. Có tràn dịch màng phổi đồng thời, thường thấy bên phải nhiều hơn, và được xem là do rò dịch cổ trướng qua các kênh bạch mạch trong cơ hoành,cũng có thể góp phần gây khó thở.

Trước một người bệnh có chướng bụng lan tỏa, phải hỏi xem uống rượu có tăng lên không, trước đây có một đợt vàng da hay đái ra máu không,; có thay đổi tập quán đại tiện hoặc có tiền sử một bệnh sử một bệnh tim do thấp không. Những thông tin về bệnh sử như vậy có thể cho ta các đầu mối khả dĩ nghi một xơ gan kín đáo, một u đại tràng có di căn màng bụng, một suy tim hay thận nhiễm mỡ.

Khám thực thể. Thăm khám kỹ toàn thân, có thể cho những đầu mối có giá trị về căn nguyên chướng bụng. Do vậy, ban đỏ gan tay và u mạch hình mạng nhện gợi ra một bệnh xơ gan, còn hạch thượng đòn (hạch Virchow) phải nghĩ tới một bệnh ác tính dạ dày-ruột. *Nhìn* là một khâu quan trọng khi khám bụng nhưng thường chỉ nhìn qua loa. Bằng quan sát quanh thành bụng, ta có thể phân biệt được chướng bụng cục bộ hay chướng bụng toàn thể. Bụng rất căng, da căng chặt, hai mạn sườn phình ra và rốn lồi ra là đặc trưng của cổ trướng. Tĩnh mạch bụng nổi rõ theo chiều từ rốn đi ra xa thường là phản ánh của tăng áp lực cửa; các tĩnh mạch bàng hệ từ dưới bụng đi lên rốn gợi ra tắc tĩnh mạch chủ dưới; tĩnh mạch nổi từ phần trên bụng xuống phía rốn là dấu hiệu tắc tĩnh mạch chủ trên. Bụng "hình vòm" đồng thời nhìn rõ các quai ruột phía dưới thường là do tắc ruột. Sờ thấy một khối u thượng vị, đồng thời nhìn thấy sóng nhu động từ trái sang phải thường là là dấu hiệu tắc tá tràng. Gan có di căn nhìn thấy như các khối cục hạ sườn phải di động với nhịp thở.

Nghe có thể phát hiện những tiếng chói tai, ào ào của tắc ruột mới bắt đầu hoặc một tiếng óc ách do tăng dịch và hơi trong một tạng rỗng bị giãn ra. . Nghe kỹ phía trên nơi gan to ra đôi khi thấy tiếng thô ráp của một u huyết quản, nhất là u tế bào gan, hoặc tiếng cọ của một cục bề mặt. Tiếng vo vo của tĩnh mạch tại rốn có thể có nghĩa là tăng áp lực cửa và tăng lưu thông máu bàng hệ chung quanh gan. Một làn sóng dịch và gõ đục ở mạn sườn di chuyển khi thay đổi tư thế bệnh nhân là các dấu hiệu quan trọng chỉ ra sự hiện diện của dịch màng bụng. Ở những người béo phì, có thể khó chứng minh có những lượng dịch nhỏ; đôi khi có thể phát hiện có dịch bằng cách gõ thành bụng với người bệnh trên bàn tay và đầu gối của họ. Nếu nghi ngờ có dịch màng bụng có thể giải quyết bằng cách chọc dò thận trọng bằng một kim cỡ nhỏ (số 19 hoặc 20). Gõ thận trọng là để phân biệt bụng to ra toàn bộ với to cục bộ do một tử cung to, nang buồng trứng hoặc bàng quang căng. Gõ còn có thể vẽ phác một gan to hay nhỏ bất thường. Mất vùng đục bình thường của gan có thể do hoại tử gan ồ ạt; dấu hiệu này cũng có thể là đầu mối phát hiện hơi tự do trong khoang bụng, như trường hợp thủng một tạng rỗng.

Sờ thường khó thực hiện nếu là cổ trướng ồ ạt, và chỉ có cách lúc lắc dịch ở phía trên mới có thể sờ thấy gan hoặc lách. Lách hơi to một chút có kèm cổ trướng có thể là bằng chứng duy nhất một xơ gan kín đáo. Nếu có bằng chứng tăng áp lực cửa mà sờ thấy gan mềm thì có nghĩa là tắc lưu thông của do nguyên nhân ngoài gan; nếu sờ thấy gan chắc thì nghĩ đến xơ gan vì chắc là nguyên nhân tăng áp lực cửa. Gan rất rắn hoặc có nhiều cục là một đầu mối gan bị u thâm nhiễm, và nếu có kèm cổ trướng thì nó gợi cho thấy có di căn màng bụng. Sự hiện diện một hạch lympho rắn quanh rốn (hạch Marie Joseph) gợi ra bệnh di căn từ một u tiểu khung hoặc u nguyên phát dạ dày-ruột. Gan có mạch đập và cổ trướng có thể thấy trong hở van ba lá.

Nên cố gắng xác định xem là một u đặc hay nang, nhẵn hay xù xì, và có di động với nhịp thở hay không. Gan, lách và túi mật phải bị đẩy xuống với nhịp thở trừ phi chúng đã bị cố định vì dính bám hoặc u đã lan qúa cơ quan. Một khối u cố định không bị đẩy xuống với nhịp thở là dấu hiệu của một khối u sau

phúc mạc. Cảm ứng thành bụng, đặc biệt nếu khu trú, có thể là dấu hiệu một quá trình viêm như một áp xe chẳng hạn cũng có thể do căng phúc mạc tạng hoặc hoại tử u. Thăm trực tràng và chậu nhỏ là điều bắt buộc, bằng cách này có thể phát hiện được những khối do u hay viêm đã không phát hiện được bằng cách khám khác.

Chụp rơnghen và thử nghiệm labô là điều mấu chốt để khẳng định hoặc làm đậm thêm các ấn tượng có được nhờ khám thực thể. Các phim chụp bụng tư thế đứng và nằm có thể chứng minh các quai ruột giãn với các mức nước đặc trưng của tắc ruột, hoặc bụng mờ tỏa lan và mất hình ảnh bờ cơ đái là dấu hiệu cổ trướng. Chụp siêu âm thường có giá trị phát hiện cổ trướng, xác định sự hiện diện một khối hay ước lượng kích thước của gan và lách. Chụp điện toán cắt lớp (CT) cũng cho các thông tin tương tự. Chụp bụng không chuẩn bị có thể cho thấy đại tràng căng trong bệnh viêm loét đại tràng đã không phát hiện được bằng cách khác, và cho thông tin có giá trị về kích thước gan và lách. Hình ảnh cơ hoành bên phải không đều và bị đẩy lên cao có thể là manh mối của một áp xe gan hoặc u gan. Các thăm dò đường dạ dày ruột bằng baryt hoặc các chất cản quang khác thường là cần thiết để tìm kiếm một u nguyên phát.

CỔ TRƯỚNG. Việc đánh giá một người bệnh cổ trướng đòi hỏi phải xác định được *nguyên nhân* cổ trướng. Trong phần lớn các trường hợp, cổ trướng xuất hiện như một bộ phận lớn các bệnh khá quen thuộc, như xơ gan, suy tim, hội chứng thận hư hoặc bệnh carcinom lan tỏa. Trong các trạng huống này, nhà lâm sàng phải xác định rằng sự xuất hiện cổ trướng thực sự là một hậu quả của một bệnh cơ bản chứ không do hiện diện của một quá trình bệnh riêng biệt hay có liên quan. Việc phân biệt này là cần thiết ngay cả khi nguyên nhân cổ trướng hình như đã hiển nhiên. Chẳng hạn ở người có bệnh xơ gan bù trừ và cổ trướng tối thiểu ngày càng bộc lộ rõ cổ trướng tuần tiến mà ngày càng khó kiểm soát bằng ăn nhạt hoặc các thuốc lợi tiểu thì hiển nhiên có xu hướng đổ lỗi cho bệnh gan tuần tiến là nguyên nhân làm xấu đi cảnh tượng lâm sàng. Tuy vậy, có thể một ung thư gan kín đáo, nghẽn tĩnh mạch cửa, viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn, hoặc thậm chí cả bệnh lao nữa đã có trách nhiệm dẫn đến tình trạng mất bù. Thành công ít ỏi đáng nản lòng trong chẩn đoán viêm phúc mạc do lao hoặc ung thư gan ở một người bệnh xơ gan và cổ trướng phản ánh chỉ số quá thấp nghi xuất hiện những tình trạng chồng chéo như vậy. Tương tự, người có bệnh suy tim có thể xuất hiện cổ trướng vì một carcinom lan tỏa có di căn phúc mạc. Việc đánh giá thấu triệt mỗi người bệnh có cổ trướng, thậm chí với sự hiển diện của một nguyên nhân "hiển nhiên" cũng sẽ giúp tránh được những sai lầm nói trên.

Chọc hút (50 đến 100 ml) để chẩn đoán phải là một bộ phận trong tiên lượng hàng ngày người bệnh có cổ trướng. Phải quan sát đại thể dịch màng bụng, định lượng protein, đếm và làm công thức tế bào cũng như nhuộm Gram và nhuộm kháng toan và nuôi cấy. Quan sát tế bào học và quan sát hãm tế bào (cell-block) có thể phát hiện một carcinom mà phương pháp khác không ngờ tới. Bảng 39.1 trình bày một số trong các nét đặc trưng của dịch cổ trướng điển hình gặp trong các trạng thái bệnh khác nhau.

Trong một số bệnh, như xơ gan chẳng hạn, dịch có đặc điểm là dịch thấm (protein dưới 2,5 g/dl và tỷ trọng dưới 1,016); trong các bệnh khác, như viêm màng bụng, các đặc điểm này là của dịch tiết. Mặc dầu có tính khả biến của dịch cổ trướng trong một trạng thái bệnh nào đó, song một số nét mang tính đặc trưng đủ để gợi ra một vài khả năng chẩn đoán. Chẳng hạn, dịch nước máu với hơn 2,5 g protein trong 1 dl thì thường gặp trong xơ gan không biến chứng song nó lại là nhất quán trong lao màng bụng hay ung thư. Dịch vẩn đục với bạch cầu đa nhân chiếm ưu thế và kết quả nhuộm Gram dương tính là đặc trưng của viêm phúc mạc do vi khuẩn; nếu phần lớn tế bào là lympho bào thì phải nghĩ lao. Việc quan sát bổ sung của mỗi dịch là điều kiện quan trọng nhất, bởi vì đôi khi chỉ một kết quả không thôi có thể là không bình thường. Chẳng hạn, nếu là dịch thấm điển hình nhưng chứa hơn 250 bạch cầu cho một mm^3 thì phải thừa nhận đây là dịch không điển hình đối với xơ gan, thận hư hoặc suy tim và cần tìm kiếm dấu hiệu u hay nhiễm trùng. Điều này đặc biệt đúng trong việc lượng giá cổ trướng xơ gan khi có thể có nhiễm trùng màng bụng kín đáo mà chỉ tăng nhẹ số lượng bạch cầu trong dịch cổ trướng mà thôi (300 đến 500 tế bào trong

1 mm^3). Vì lý do nhuộm Gram dịch màng bụng có thể cho kết quả âm tính trong phần lớn các trường hợp như vậy, nên buộc phải tiến hành nuôi cấy. Nhìn trực tiếp màng bụng (soi ổ bụng) có thể phát hiện các thương tổn nằm trong màng bụng của lao, u hoặc bệnh di căn của gan.Sinh thiết được tiến hành qua nhìn trực tiếp thường giúp cho chẩn đoán được chính xác.

Bảng 39-1. Những đặc điểm của dịch cổ trướng trong các trạng thái bệnh khác nhau

Bệnh	Nhìn đại thể	Tỷ trọng	Protein (g/dl)	Tế bào		Tét khác
				Hồng cầu >10.000/mm^3	Bạch cầu (tế bào/mm^3)	
Xơ gan	Vàng rơm hay màu nước mật	<1.016(95%)*	<2,5 (95%)	1%	<250 (90%)*	
Ung thư	Vàng rơm, máu, nhày, dưỡng chấp	Thay đổi 1,016 (45%)	>2,5 (75%)	20%	>1000 (50%) typ thay đổi	tế bào học, hăm tế bào sinh thiết màng bụng
Lao màng bung	Trong đục, máu dưỡng chấp	Thay đổi >1,016 (50%)	>2,5 (50%)	7%	>1000 (70%) thường >70% lympho bào nuôi cấy	sinh thiết màngbụng, nhuộm
Viêm mủ phúc mạc	Đục hoặc mủ	Nếu mủ >1,016 (60%)	Nếu mủ >2,5	Ít có	ưu thế bạch cầu đa nhân	Nhuộm gram+ nuôi cấy
Suy tim	Vàng rơm	Thay đổi <0,016(60%)	Thay đổi 1,5-5,3	10%	<1000(90%) thường là trung biểu mô, đơn nhân	
Thận hư	Vàng rơm hoặc dưỡng chấp	<1,016	<2,5 (100%)	Ít có	<250, trung mô, đơn nhân	Nếu là dưỡng chấp chiết bằng ête nhuộm Soudan
Cổ trướng do tụy(viêm tụy, giả nang)	Đục, chảy máuhoặc dưỡng chấp	Thay đổi , thường >1,016	Thay đổi thường >2,5	Thay đổi có thể nước máu	Thay đổi	Tăng amylaza trong dịch cổ trướngvà huyết thanh

** Vì lý do trích từ nhiều thống kê khác nhau (bệnh nhân không đồng nhất) nên các tỷ lệ này (trong ngoặc đơn) chỉ nên xem là ý niệm về mức độ thay vì tỷ lệ chính xác.*

Cổ trướng dưỡng chấp là chỉ một dịch màng bụng đục, giống như sữa hoặc kem do sự hiển diện của bạch huyết lồng ngực hay ruột. Một dịch như vậy cho thấy các hạt mỡ nhuộm Sudan nhìn qua kính hiển vi và chứa các thành phần glycerid gia tăng qua thử nghiệm hóa học. Có thể lầm dịch dưỡng chấp với một dịch đục do có bạch cầu hay tế bào u (dưỡng chấp giả) và có thể phân biệt bằng kỹ thuật kiềm hóa hay chiết ête mẫu phẩm.

Kiềm sẽ hòa tan các protein của tế bào do đó làm giảm độ đục; chiết ête sẽ làm dịch trong lại nếu có chứa lipid. Cổ trướng dưỡng chấp thường thấy nhất trong tắc mạch do sang chấn, u, lao, bệnh giun chỉ (xem ch. 163) hoặc các dị thường bẩm sinh. Nó còn có thể gặp trong hội chứng thận hư.

Ít khi, dịch cổ trướng có thể mang đặc tính *nhày* gợi ra một u nhày giả trong màng bụng (chương 242) hoặc hiếm thấy một carcinom dạng keo của dạ dày hoặc ruột kết có cắm vào phúc mạc

Đôi khi cổ trướng có thể xuất hiện như một dấu hiệu có vẻ biệt lập mà không có một biểu hiện lâm sàng nào của một bệnh cơ bản. Trong trường hợp này, việc phân tích kỹ lượng dịch cổ trướng có thể chỉ ra chiều hướng phải đánh giá. Nên bắt đầu phân tích xem đó là dịch thấm hay dịch tiết.

Dịch thấm cổ trướng mà căn nguyên không rõ thì phần lớn do xơ gan kín đáo, tăng áp lực tĩnh mạch bên phải làm tăng áp lực các xoang gan, hoặc các trạng thái giảm albumin-máu như hội chứng thận hư hoặc bệnh ruột non làm mất protein.

Xơ gan mà chức năng gan còn nguyên vẹn (albumin bình thường) gây ra cổ trướng chắc chắn có kèm tăng áp lực đáng kể tĩnh mạch cửa (xem chương 249). Để đánh giá phải tiến hành các thử nghiệm chức năng gan, chụp nhấp nháy gan lách hoặc tiến hành các kỹ thuật hiện hình gan khác (chụp CT hoặc siêu âm) để phát hiện các biến đổi cục trong gan hoặc một sự di chuyển dạng keo của đồng vị phóng xạ, để nghĩ tới tăng áp lực cửa. Đôi khi áp lực của tĩnh mạch gan bị bít lại có thể giúp ích đánh giá tăng áp lực cửa. Sau chót nếu có chỉ định về lâm sàng thì sinh thiết gan sẽ xác nhận chẩn đoán xơ gan và có thể gợi ra căn nguyên của nó. Các căn nguyên khác có thể làm xung huyết tĩnh mạch gan và hậu quả là cổ trướng. Phải nghĩ tới bệnh van tim bên phải và đặc biệt viêm màng ngoài tim dính thất và có thể cần chụp tim và thông tim để chẩn đoán dứt khoát. Nghẽn tĩnh mạch gan được xem xét bằng cách nhìn các tĩnh mạch gan nhờ kỹ thuật hiện hình (chụp động mạch, chụp điện toán cắt lớp, chụp cộng hưởng từ) để chứng minh nơi bít tắc, nghẽn hoặc tắc do các khối u. Ít khi, dịch thấm cổ trướng có thể kèm các u lành buồng trứng, nhất là u xơ (hội chứng Meig) có kèm cổ trướng và tràn dịch màng phổi.

Dịch tiết cổ trướng trước hết cần tìm nguyên nhân là các quá trình bệnh lý tiên phát ở trong màng bụng, mà quan trọng nhất là nhiễm trùng và u. Nuôi cấy theo thường quy dịch cổ trướng thường cho thấy một vi khuẩn đặc hiệu gây viêm màng bụng nhiễm trùng. Lao màng bụng (bảng 39-1) được chẩn đoán chính xác nhất bằng sinh thiết màng bụng qua da hoặc thông qua soi ổ bụng. Quan sát tổ chức học chắc chắn cho thấy u hạt có chứa các trực khuẩn kháng acid. Là vì nuôi cấy dịch màng bụng và sinh thiết để chẩn đoán lao có thể cần 6 tuần lễ, nên kết quả đặc trưng của thử nghiệm mô học với kỹ thuật nhuộm thích hợp cho phép khởi sự ngay liệu pháp chống lao. Tương tự, chẩn đoán di căn phúc mạc của u có thể thực hiện được bằng phân tích tế bào học dịch màng bụng hoặc bằng sinh thiết màng bụng. Sau đó có thể tiến hành các thử nghiệm chẩn đoán thích hợp để xác định bản chất và vị trí của u tiên phát. Cổ trướng do bệnh tụy (bảng 39-1) bao giờ cũng kèm tràn dịch tụy từ hệ thống ống dẫn tụy hay gặp nhất là do rò từ một nang giả tụy. Thăm khám tụy bằng chụp siêu âm hay chụp điện toán cắt lớp rồi nhìn trực tiếp ống tụy qua canuyn (chụp đường mật tụy ngược bằng nội soi: endoscopic retrograde cholangiopancreatography-ERCP) thường phát hiện được nơi rò và cho phép tiến hành giải phẫu. Phân tích các yếu tố sinh lý và chuyển hóa dính líu đến việc sản xuất ra cổ trướng (xem chi tiết ở ch. 249) bao giờ cũng khám phá được căn nguyên dịch cổ trướng và cho phép tiến hành điều trị thích hợp.

Mục 6. Các thay đổi về chức năng nước tiểu và các chất điện giải

40. CÁC THAY ĐỔI VỀ CHỨC NĂNG NƯỚC TIỂU

TĂNG NITƠ MÁU, GIẢM NIỆU VÀ VÔ NIỆU

TĂNG NITƠ MÁU (azotemia). Nồng độ urê và creatinin máu thường được sử dụng để đánh giá mức lọc cầu thận (glomerular filtration rate: GFR). Cả hai chất này đều được sản sinh ở một mức hằng định hợp lý, urê ở gan, còn creatinin ở cơ. Chúng đều được lọc bởi cầu thận và ít được tái hấp thu ở ống thận, do đó hệ số thanh thải của chúng phản ánh mức lọc cầu thận. Khi mức lọc cầu thận giảm, thì nồng độ của chúng trong huyết thanh tăng lên, và được gọi là tình trạng tăng nitơ máu (azotemia). Creatinin là chỉ số đáng tin cậy của mức lọc cầu thận hơn urê, vì urê còn bị tái hấp thu bởi ống thận. Mức lọc cầu thận (MLCT) bị giảm do giảm mức lọc của từng nephron riêng lẻ hoặc do giảm số lượng toàn bộ nephron hoạt động (xem bảng 40-1).

Mức lọc cầu thận của từng nephron riêng lẻ bị giảm (reduced single - nephron glomerular filtration rate = SNGFR)

CHỨC NĂNG ỐNG THẬN BÌNH THƯỜNG

Một đáp ứng quan trọng của thận bình thường đối với những kích thích để bảo tồn Na, mạnh, chẳng hạn như khi giảm khối lượng dịch ngoài tế bào, là sự giảm bớt mức lọc cầu thận của từng nephron riêng lẻ (SNGFR) và sau đó là tăng tái hấp thu Na và nước ở ống thận (mặc dầu lượng Na và nước bị giảm đi do mức lọc cầu thận bị giảm); kết quả dẫn đến tăng nitơ máu. Tình trạng tăng nitơ máu này gọi là sự tăng nitơ máu trước thận (prerenal azotemia), trong đó nồng độ Na niệu giảm xuống dưới 20mcq/L (thường dưới 1) (xem bảng 40-1).

Tỷ suất bài tiết Na (fractional excretion of Na) có thể tính được (xem chương 219), được sử dụng như là một chỉ số bổ sung của tăng nitơ máu trước thận. Khối lượng dịch ngoài tế bào giảm sẽ kích thích bài tiết vasopressin, làm tăng tái hấp thu nước ở ống lượn xa và ống góp. Các cơ chế cô đặc nước tiểu ở vùng tủy thận rất hữu hiệu khi tốc độ luồng nước tiểu qua quai Henle và ống góp thấp, do đó thể tích nước tiểu giảm, nồng độ thẩm thấu tăng cao trên 500 mosmol/kg.

Phần lớn creatinin được lọc không bị tái hấp thu ở ống thận, làm cho tỷ số creatinin niệu / creatinin huyết tương rất cao, 40 hoặc hơn. Vì urê có thể khuếch tán lại nhiều hơn creatinin, cho nên mức nitơ urê máu (BUN) tăng cao hơn nồng độ creatinin huyết tương. Bình thường tỷ số BUN/creatinin là 10:1, khi khối lượng ngoài tế bào bị giảm, thì tỷ số này tăng lên. Tuy nhiên tỷ số này tăng có thể do những yếu tố khác không liên quan đến chức năng thận như dùng tetracyclin, hormon vỏ thượng thận, xuất huyết đường tiêu hóa và tăng phân hủy protein do sang chấn hoặc bỏng.

Tăng nitơ máu trước thận có thể xảy ở các bệnh lý phù, trong giai đoạn giữ Na và nước. Ví dụ điển hình gồm hội chứng thận và xơ gan có cổ trướng (chương 28 và 223). Khi dùng thuốc lợi niệu để ức chế tái hấp thu NaCl ở ống thận, thể tích nước tiểu và nồng độ Na có thể bình thường hoặc tăng mặc dù SNGFR giảm để đáp ứng đối với sự phối hợp các yếu tố gây phù và sự tiếp tục giảm khối lượng dịch ngoài tế bào do dùng thuốc. Giảm niệu có thể xuất hiện khi ngừng thuốc vì ống thận lại bắt đầu tăng tái hấp thu Na và nước.

Tăng nitơ máu trước thận cũng có thể xuất hiện khi luồng máu qua thận bị giảm do tình trạng hạ huyết áp, do tắc không hoàn toàn động hoặc tĩnh mạch thận hoặc do các nguyên nhân khác (chương 127).

Tắc không hoàn toàn niệu quản cấp tính và tổn thương cầu thận cấp tính cũng có thể làm giảm SNGFR, còn chức năng ống thận tương đối toàn vẹn. Tăng nitơ máu sau thận là thuật ngữ thường được áp dụng khi tắc cấp diễn phần dưới của nephron

Bảng 40-1. Các cơ chế sinh lý bệnh của tăng nitơ máu

Cơ chế MLCT bị giảm	Các ví dụ lâm sàng	Kết quả xét nghiệm					
		Giảm niệu	Nồng độ thẩm thấu nước tiểu (mosmol/kg)	Na^+ niệu (meq/L)	$\left(\frac{U}{P}\right)_{creat}$	$\left(\frac{U}{P}\right)_{urê}$	BUN / Serum Creat
GIẢM SNGFR							
Ống thận bình thường (tăng nitơ máu trước thận)	Mất nước nặng, tình trạng phù, thuốc lợi niệu, hạ huyết áp, bệnh cầu thận cấp, tắc niệu cấp*, tắc mạch máu thận không hoàn toàn.	Thường xuyên	> 500	< 20	> 40	> 8	> 10
Ống thận bị tổn thương (suy thận cấp)	Hoại tử ống thận cấp, các thuốc gây độc tới thận, các bệnh viêm cầu thận với tổn thương ống thận	Thường có	< 350	> 40	< 20	> 2	10
GIẢM SỐ LƯỢNG NEPHRON							
SNGFR tăng	Bệnh ống thận - tổ chức kẽ mạn tính; cắt bỏ một phần thận	Ít+	290	> 40	3-10	3-0	10
SNGFR bình thường	Viêm cầu thận mạn Bệnh thận do đái tháo đường	Ít+	100-350‡	10-100‡	>10	> 3	> 10
SNGFR giảm	Bất kỳ yếu tố nào làm giảm SNGFR (xem ở trên) ở bệnh nhân bị giảm số lượng nephron	Thường có	290	> 20	> 10	< 3	> 10

** Tắc đường niệu cấp gây giảm SNGFR còn gọi là tăng nitơ máu sau thận (postrenal azotemia).*

+ Xảy ra chỉ khi MLCT toàn phần dưới 5% bình thường, các trị số hóa học nước tiểu có ý nghĩa khi có giảm niệu, vì vậy được để trong ngoặc.

‡ Thay đổi theo chế độ ăn và MLCT. Khi MLCT < 20% trị số bình thường, nồng độ thẩm thấu niệu thường không đo được

Osm = thẩm thấu, creat = creatinin, U = nước tiểu, P = huyết tương

SNGFR = mức lọc cầu thận của từng nephron riêng lẻ.

và gây tăng nitơ máu. Khi tắc trường diễn 1 đoạn nào đó của đường tiết niệu hoặc viêm cầu thận làm tổn thương các nephron một cách rộng rãi, nồng độ thẩm thấu niệu cao. Tỷ số creatinin hoặc urê trong nước tiểu và máu, nồng độ Na niệu thấp, sẽ biến mất và thận sẽ đáp ứng như khi số lượng nephron bị giảm.

CHỨC NĂNG ỐNG THẬN BỊ TỔN THƯƠNG

Một số bệnh thận cấp tính nào đó mà gây tăng nitơ máu do SNGFR thấp, đồng thời làm tổn hại ống thận làm giảm hoặc mất hoàn toàn chức năng tái hấp thu của chúng, sẽ đưa đến suy thận cấp (acute renal failure).

Hoại tử ống thận cấp, nhiễm các chất độc đối với thận (nephrotoxic agents) và tất cả các thể viêm thận kẽ-ống thận là những ví dụ rõ ràng. Tăng nitơ máu và thiểu niệu xuất hiện, nhưng nồng độ Na niệu vượt quá 20 meq và thường là 40 meq/l, tỷ số urê và creatinin trong nước tiểu và máu dưới 2 và 20; nồng độ thẩm thấu nước tiểu < 350 mosmol/kg. Tỷ số BUN/creatinin huyết thanh không tăng (xem chương 219).

Số lượng nephron giảm

SNGFR TĂNG Nếu một thận bị cắt bỏ, thận còn lại sẽ to ra, các nephron của nó nở to và SNGFR tăng lên cho đến khi MLCT toàn bộ đạt được gần trị số bình thường của cả hai thận. Các ống thận bị tràn ngập dịch lọc, nhưng chúng đối phó lại bằng cách tăng khả năng tái hấp thu, do các ống thận dài hơn, rộng hơn và có nhiều tế bào hơn. Nếu tổ chức thận bị cắt bỏ nhiều hơn, các nephron còn lại nở to hơn và SNGFR của chúng tăng lên. Sự tràn ngập quá mức dịch lọc ở ống thận sẽ cản trở sự bảo tồn Na, đồng thời MLCT toàn bộ trở nên phụ thuộc nhiều hơn vào sự bành trướng khối lượng dịch ngoài tế bào, vì việc tăng SNGFR không chỉ do sự tăng trưởng về giải phẫu của các cầu thận mà còn do lượng máu tương đối cao đối với mỗi cầu thận. Sự thích nghi của nephron đối với sự giảm bớt số lượng nephron sẽ được nói chi tiết ở chương 218. Tăng nitơ máu xảy ra vì MLCT toàn phần giảm thấp. Sự tái hấp thu lượng nước và Na đã được lọc giảm rõ rệt, do đó lượng nước và muối được đưa vào cơ thể cũng không cần hạn chế.

Các tình huống lâm sàng gây ra bệnh cảnh này bao gồm các phẫu thuật cắt bỏ tổ chức thận do chấn thương, khối u, sỏi hoặc tổn thương do các vi khuẩn và lao thận, thận đa nang và các bệnh viêm tổ chức kẽ ống thận (chương 226 và 228). Ở mỗi bệnh thận này, các nephron sống sót là tương đối toàn vẹn và hoạt động dường như là SNGFR được duy trì tốt hơn là chức năng ống thận.

SNGFR BÌNH THƯỜNG Trong một số bệnh như viêm cầu thận và xơ cứng cầu thận do đái tháo đường, mức lọc cầu thận của từng nephron hình như không tăng lên mặc dầu số lượng nephron bị giảm, trong những bệnh này cầu thận là nơi bị tổn thương đầu tiên. Ở đây, mức lọc cầu thận toàn bộ giảm trực tiếp với số lượng nephron và không được bù trừ bởi tăng SNGFR. Vì ống thận không phải đương đầu với sự quá tải tái hấp thu, nên sự bảo tồn Na được bình thường.

Trong những bệnh này, các tình huống bệnh lý thêm vào làm giảm SNGFR như mất nước ngoài tế bào, có thể gây ra thiểu niệu với nồng độ Na niệu thấp và tỷ số giữa nồng độ creatinin và urê trong nước tiểu và huyết tương (U/P creatinin và urê) là trên 20 và 3, tỷ số urê/creatinin trong huyết thanh tăng một cách rõ rệt.

SNGFR GIẢM Ở các bệnh nhân bị bệnh thận mạn tính mà mức lọc cầu thận toàn phần đủ bảo đảm cho sự sống chỉ vì SNGFR rất cao, thì một tình trạng mất nước ngẫu nhiên hoặc 1 yếu tố nào khác (bảng 40-1 và chương 218 và 219) làm giảm SNGFR đều có thể gây ra thiểu niệu và tăng nitơ máu nặng.

Trong các tình huống này, nồng độ Na niệu giảm nhưng không thấp hơn 20 meq/l như ở người bình thường vì SNGFR mặc dầu giảm so với mức đã tăng trước đó, có thể vẫn còn cao hơn mức bình thường. Tỷ số U/P của creatinin và urê sẽ thấp, thường dưới 10 và 3, mặc dầu thiểu niệu nhưng nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ không cao hơn nồng độ thẩm thấu huyết tương. Tỷ số urê/creatinin trong huyết thanh có thể tăng nhưng không quá 20. Trong các tình huống ít khắc nghiệt hơn sự giảm sút SNGFR sẽ khiến tình trạng tăng nitơ máu xấu hơn và làm hư biến tính chất hóa học của nước tiểu ở mức độ nhẹ hơn.

THIỂU NIỆU (OLIGURIA) VÀ VÔ NIỆU (ANURIA)

Thiểu niệu chỉ sự giảm số lượng nước tiểu để duy trì sự sống, thường dưới 400ml trong 24 giờ ở người trưởng thành cỡ trung bình. Thể tích nước tiểu hàng ngày khó đo được khi lưu lượng thấp vì những sai

số tuyệt đối, nhỏ của số đo thể tích từ 50-100 ml nước tiểu mỗi ngày hoặc mỗi thời gian lấy nước tiểu, có thể tương trưng cho sai số về tỷ lệ phần trăm lớn.

Vô niệu là khi không có nước tiểu, chủ yếu do tắc đường tiết niệu, cần phải được loại trừ ngay từ bước đầu tiên (chương 230). Một nguyên nhân quan trọng khác là tắc hoàn toàn động và tĩnh mạch thận. Những bệnh thận nặng như hoại tử vỏ thận và bệnh viêm cầu thận tiến triển nhanh có thể gây vô niệu ở người lớn, nhưng hiếm gặp. Vì vậy vô niệu không bao giờ được xem là do các bệnh thận tiên phát chừng nào sự lưu thông của đường tiết niệu và mạch máu thận chính được xác lập.

Tiếp cận bệnh nhân tăng nitơ máu hoặc thiểu niệu

Vấn đề cấp thiết là xem tình trạng nitơ máu đã có từ lâu (suy thận mạn, chương 217) hay mới tăng lên gần đây (suy thận cấp, chương 219, tăng nitơ máu trước và sau thận). Nếu tăng nitơ máu mới và có thiểu niệu, thì những xét nghiệm để phát hiện cần thiết nhất bao gồm định lượng nồng độ urê, creatinin trong huyết thanh, đồng thời nồng độ Na, urê và creatinin và thẩm thấu nước tiểu. Sự giảm SNGFR với chức năng ống thận còn tốt là khi nồng độ thẩm thấu nước tiểu lớn hơn 500 mosmol/kg, nồng độ Na niệu < 20 meq/l, tỷ số U/P của urê là > 8 và của creatinin > 40, các xét nghiệm nước tiểu bình thường, và nồng độ nitơ của urê máu (BUN) lớn hơn 10 lần nồng độ creatinin huyết thanh. Tiên lượng về sự hồi phục mức lọc cầu thận là tốt nếu nguyên nhân giảm SNGFR được loại trừ. Khi nồng độ thẩm thấu nước tiểu < 350 mosmol/kg, Na > 40 meq/l, tỷ số U/P của urê < 2 và creatinin < 20 và BUN/creatinin huyết thanh là 10, chức năng ống thận đã mất, thì thường là có tình trạng suy thận cấp hoặc mạn.

CÁC THÀNH PHẦN NƯỚC TIỂU BẤT THƯỜNG

PROTEIN NIỆU Người lớn bình thường có thể bài xuất đến 150 mg protein hàng ngày; trong đó chỉ có 10-15 mg là albumin, phần còn lại gồm có hơn 30 loại protein khác nhau của huyết tương và các glucoprotein có nguồn gốc từ tế bào thận. Mucoprotein Tamm-Horsfall, loại thường gặp nhất của các protein niệu không phải từ huyết tương mà được sinh ra bởi các tế bào của nhánh lên của quai Henle và được bài tiết ra với số lượng khoảng 25mg 1 ngày. Sự bài tiết > 150mg protein trong 1 ngày được xem là protein niệu bệnh lý; nhưng thông thường từ protein niệu là đủ. Bài tiết protein niệu > 3-5g/ngày được gọi là protein niệu ào ạt (massive proteinuria) và thường xảy ra khi các cầu thận bị tổn thương đủ để cho protein, đặc biệt là albumin huyết tương lọt vào trong nước tiểu. Sự mất albumin niệu làm giảm nồng độ albumin huyết thanh và do đó làm giảm áp lực keo trong mao mạch gây ứ phù tổ chức (chương 28); lipit huyết thanh tăng, lý do được trình bày chi tiết ở chương 223. Sự phối hợp protein niệu ào ạt, giảm albumin máu, phù và tăng lipit máu thường được gọi là hội chứng thận hư; nhưng thuật ngữ này đang trở nên đồng nghĩa với mất protein ào ạt đơn độc. Giảm albumin máu, tăng lipit máu và phù là hậu quả sinh lý bệnh của protein niệu ào ạt và chỉ xảy ra khi sự tổng hợp albumin của gan, mặc dầu bình thường hoặc tăng lên, vẫn không đủ bù trừ cho sự mất albumin niệu. Những bệnh cảnh này không phải là kết quả trực tiếp của bệnh thận.

Cách phát hiện protein niệu Protein niệu thường được phát hiện trong nước tiểu bằng giấy thử "que đo", giấy thử này phát hiện được vết khi có ít nhất 50mg protein trong 1 lít, và là 1 khi có khoảng 300mg protein/l. Vì protein niệu có thể không phát hiện được nếu như nước tiểu pha loãng, vì vậy người ta thường sử dụng mẫu nước tiểu buổi sáng lúc đói cô đặc. Giấy thử que đo đáp ứng tốt nhất với albumin, vì vậy đáp ứng có thể âm tính khi có một số lượng lớn protein khác hoặc một mảnh protein chuỗi nhẹ được bài tiết. Việc phát hiện protein niệu bằng que đo, cần được bổ sung bằng định lượng protein niệu trong 24 giờ. Nếu sự bài tiết protein toàn phần bất thường, thì cần xác định tỷ lệ albumin và globulin trong nước tiểu bằng điện di trên giấy cellulose acetat hoặc các phương pháp khác. Cần làm điện di miễn dịch để nhận biết các mảnh globulin miễn dịch, các chuỗi nhẹ kappa hoặc lămda, khi có sự hiện diện của chúng được gọi lên bởi đỉnh cô đơn dòng (monoclonal peak) trên điện di nước tiểu thường quy.

Các cơ chế của protein niệu PROTEIN NIỆU ỐNG THẬN Các protein huyết thanh bình thường trọng lượng phân tử thấp (< 40.000) như bêta 2 microglobulin (11.600), lysozym (14.000) hoặc các chuỗi nhẹ (22.000) đều được lọc qua cầu thận nhưng

được tái hấp thu một cách hiệu quả, vì vậy chỉ có một lượng nhỏ ở trong nước tiểu thôi. Những bệnh nào gây tổn thương ống thận hơn là cầu thận (chương 226) thì có thể gây ra bài tiết quá mức các loại protein nhỏ này kèm bài tiết 1 lượng nhỏ albumin hoặc không tăng. Protein niệu này thường từ 1 đến 3g/24 giờ và không kèm theo phù hoặc rối loạn lipit và lượng albumin mất ít. Protein Bence Jones, có lẽ là chất nhị trùng của hai chuỗi nhẹ, và bản thân các chuỗi nhẹ và myoglobin là những ví dụ của các protein, mà nồng độ của chúng trong huyết tương có thể tăng như là 1 hậu quả của bệnh. Nếu lượng lọc của chúng tăng lên vượt quá khả năng tái hấp thu của ống thận, thì protein niệu "dư thừa" (overflow proteinuria) có thể xảy ra.

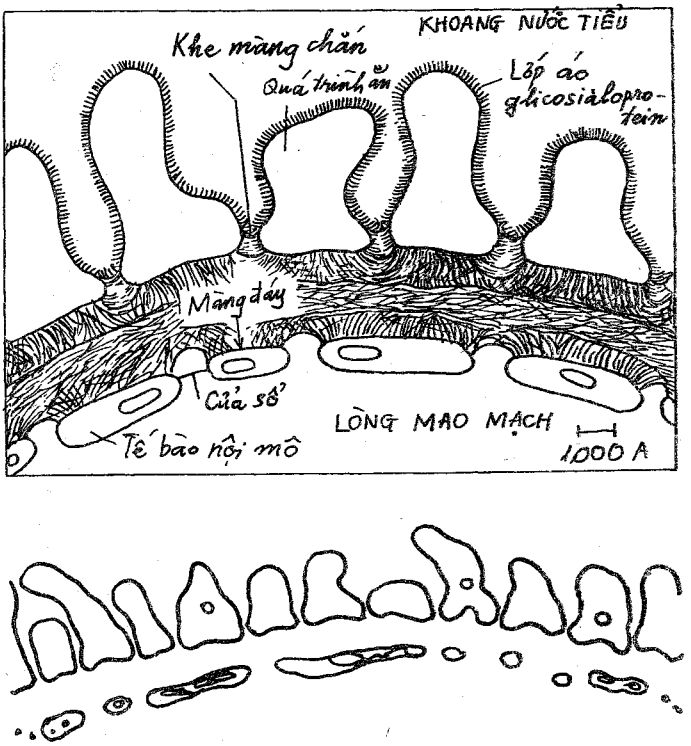
PROTEIN NIỆU DO CẦU THẬN Các cầu thận bình thường lọc rất ít albumin hoặc globulin . Các tế bào nội mô mao mạch cầu thận tạo nên một tấm chắn bị xuyên thủng bởi các lỗ lọc có đường kính khoảng 1000Å, tấm chắn này giữ lại các tế bào và các phần tử khác, nhưng không gây trở ngại cho phần lớn các protein. Màng đáy cầu thận bắt giữ các phân tử khoảng 50Å một cách hữu hiệu, nghĩa là có khối lượng phân tử khoảng 100.000 dalton. Các bướu chân (foot processes) của các tế bào biểu mô lá tạng (hình 40-1) bao phủ phía ngoài màng đáy cầu thận (glomerular basement membrane) và tạo nên một loạt khe hẹp, mà các phân tử đã đi qua màng đáy, cần phải xuyên qua. Các phân tử anion, như albumin, được lọc khó khăn hơn so với các phân tử có điện tích dương hoặc trung tính có cùng kích thước, vì vậy chỉ có rất ít albumin trong dịch lọc (filtrate). Nhiệm vụ này hình như do các anion glucoprotein bao phủ bề mặt các bướu chân (podocytes) và góp phần vào cấu trúc của màng đáy (chương 218). Các glucoprotein mang điện tích âm vì chúng chứa đựng những acid aminodicarboxylic, glutamic và aspartic và sialic. Với pH của máu (7,4) hoặc nước tiểu (4,5 - 7,5), acid carboxylic và sialic còn lại bị phân ly và do đó có điện tích âm. Các phần chứa điện tích âm của glucoprotein đẩy các phần điện tích âm của albumin và làm chậm trễ sự lọc.

Bệnh cầu thận có thể phá vỡ bất kỳ một trong những chắn lọc này. Những tổn thương giới hạn đối với các glucoprotein mang điện tích âm sẽ có xu hướng gây ra mất chọn lọc các protein có điện tích âm, như albumin, chúng sẽ được lọc nhiều hơn qua các cầu thận bình thường nếu không có sự tích điện của chúng. Những thương tổn rộng rãi bao gồm cả màng đáy toàn vẹn, không những đối với các cấu tố polyanion, mà còn có thể tăng sự mất các protein lớn như albumin.

Tính chọn lọc của protein niệu thay đổi với sự mở rộng các thương tổn cầu thận. Tuy nhiên, giá trị lâm sàng của việc đo lường tính chất chọn lọc cũng chưa được xác định hoàn toàn. Cơ sở của việc đo lường như thế được biểu hiện bằng lượng bài tiết của protein như là phân số của lượng lọc tối đa có tính chất lý thuyết; lượng lọc là tích số nồng độ của chúng trong huyết thanh và mức lọc cầu thận. Phân số này cần phản ánh hiệu suất lọc tương đối của protein đối với hiệu suất lọc của chất được lọc hoàn toàn để đo MLCT như inulin hoặc creatinin mà sự tái hấp thu của ống thận và sự tạo nên hoặc hóa giáng ở thận là không đáng kể. Độ nghiêng của đồ thị của tỷ số thanh thải đối với trọng lượng phân tử của các protein huyết thanh là một chỉ số của sự chọn lọc siêu lọc (filtration selectivity). Một lối diễn tả có tính chất thực tiễn hơn của nghiệm pháp này dựa trên tỷ số phân suất thanh thải của hai protein có trọng lượng phân tử khác nhau, như IgG và transferin (chương 223).

Tiếp cận bệnh nhân protein niệu Khi que đo cho biết protein niệu 1+ hoặc hơn, cần định lượng protein niệu bài tiết ra trong 24 giờ. Nếu nó > 150mg thì làm điện di để xác định tỷ lệ albumin và các protein khác. Sự bài tiết chủ yếu là albumin có nghĩa là có tổn thương cầu thận. Khi sự bài xuất protein niệu hàng ngày vượt quá 3,5g, cần xem có sự hiện diện hội chứng thận hư hay không, albumin niệu nhẹ được gọi là *biến đổi nước tiểu không có triệu chứng* (asymptomatic urinary abnormality). Những bước ban đầu định lượng protein niệu đã được trình bày ở chương 217, còn những chi tiết chẩn đoán phân biệt thì ở chương 223 và 224. Protein niệu do ống thận thường phản ánh bệnh ống thận di truyền hoặc mắc phải (chương 228) hoặc bệnh ống thận tổ chức kẽ (chương 226). Sự hiện diện 1 lượng lớn protein Bence Jones gợi ý có thể là do bệnh đa u tủy (multiple myeloma) (chương 258).

ĐÁI RA MÁU VÀ TRỤ. Đái ra máu đơn thuần là khi chảy máu ở đường tiết niệu từ niệu đạo đến bể thận, mà không có protein niệu, tế bào hoặc trụ niệu đáng kể. Đái ra máu toàn bộ, xảy ra từ đầu đến cuối bãi đái, nghĩa là máu đã có cơ hội trộn lẫn hoàn toàn với nước tiểu ở bàng quang. Khi đái ra máu chủ yếu chỉ ở đầu hoặc cuối bãi đái, nơi xuất huyết chắc là ở tuyến tiền liệt hoặc niệu đạo.



Hình 40-1. Ở trên: Biểu đồ chỉ cấu trúc bình thường ngăn cách giữa lòng mao mạch và khoang nước tiểu trong cầu thận. Trong quá trình lọc ở cầu thận, dịch siêu lọc của huyết tương đi qua vách mao mạch cầu thận qua lớp cửa sổ nội mô, màng đáy và khe màng chắn. Các đại phân tử trong huyết tương được xem như bị hạn chế đi vào trong khoang nước tiểu cầu thận bởi mỗi cấu trúc thành mao mạch. Ngoài ra các polyanion (ví dụ albumin) bị cản trở bởi các glycosialoprotein có điện tích âm, mà ở hình vẽ trên là vùng đậm, được phân bố toàn bộ thành cầu thận.
Ở dưới: hình ảnh siêu cấu trúc tương ứng (theo NL Gahan, trong BM Brenner, R. Beeuwkes, Hosp. Prac, Vol 13, no7, 1978).

Những nguyên nhân thường gặp của *đái ra máu đơn thuần* là sỏi đường tiểu, khối u lành tính và ác tính đường tiết niệu, lao, chấn thương và viêm tuyến tiền liệt; một số bệnh thận tiên phát cũng gây đái ra máu. Như đã thảo luận ở chương 217 và 223, bệnh *viêm quản cầu thận ổ*, trong hội chứng đái ra máu hồi quy lành tính hoặc bệnh Berger, hay là bệnh thận IgA thường phối hợp với trụ hồng cầu. Bệnh thận do thuốc giảm đau và bệnh hồng cầu hình liềm thường gây ra đái ra máu đơn thuần, nhưng protein niệu nhẹ; hoại tử nhú thận hoặc tăng nitơ huyết thường có, gợi nên nguồn gốc thận. Điện di huyết cầu tố là thích hợp khi nghi ngờ bệnh hồng cầu hình liềm. Thăm khám tuyến tiền liệt và niệu đạo ngoài là bước cơ bản đầu tiên trong việc đánh giá đái ra máu đơn thuần. Tiếp theo là chụp đài bể thận tĩnh mạch (UIV) và chụp siêu âm thận. Nếu không tìm thấy tổn thương và không có nguyên nhân xuất huyết rõ ràng như sỏi thận, thì cần phải soi bàng quang và chụp bể thận ngược dòng (UPR). Soi bàng quang có thể tìm thấy máu chảy từ 1 niệu quản, là đầu mối hữu ích chứng minh tổn thương khu trú hơn là

do bệnh thận tiên phát. Các rối loạn đông máu và giảm tiểu cầu cùng như nhiễm khuẩn đường tiểu cũng được loại trừ. Vì bệnh nhiễm trùng do lao, nấm có thể khó phát hiện, nên cần phải cấy nước tiểu nhiều lần và xét nghiệm vi thể. Chụp cắt lớp thận và chụp động mạch thận có thể là cần thiết để phát hiện những tổn thương giải phẫu như kén hoặc khối u.

Đái ra máu phối hợp với nhiễm trùng đường tiết niệu. Nhiễm trùng đường tiết niệu dưới hoặc ở thận thường gây ra đái ra máu. Sự hiện diện mủ niệu gợi ý cho chẩn đoán nhiễm trùng và vi khuẩn niệu trên 10^5 khuẩn lạc/ml nước tiểu sẽ xác định chẩn đoán. Viêm bàng quang hoặc niệu đạo cấp tính ở phụ nữ là một nguyên nhân rất phổ biến của đái ra máu đại thể. Ở những bệnh nhân có triệu chứng như thế, nhiễm trùng được chứng minh khi có trên 10^2 khuẩn lạc/ml nước tiểu. Lao đường tiết niệu có thể gây ra đái ra máu đơn thuần, nhưng thường có cả mủ niệu nữa.

Đái ra máu với bằng chứng bệnh thận ĐÁI RA MÁU Ở NEPHRON (nephronal hematuria): máu vào trong dịch ống thận ở bất kỳ nơi nào của nephron có thể bị giữ lại trong khuôn hình trụ bằng protein Tamm-Horsfall để tạo nên các trụ hồng cầu. Protein Tamm-Horsfall hóa gel khi được cô đặc ở pH thấp, thường xảy ra khi bị mất nước hoặc khi có myoglobin, hemoglobin, albumin, protein Bence Jones và các thuốc cản quang để chụp thận. Các hồng cầu thoái hóa hoặc các cục huyết cầu tố có thể tạo nên các trụ sắc tố sẫm, nó cũng có 1 ý nghĩa của đái ra máu ở nephron, như là trụ hồng cầu. Đái ra máu ở nephron luôn luôn mang ý nghĩa 1 bệnh thận như viêm cầu thận, tổn thương ống thận - tổ chức kẽ hoặc viêm mạch máu, làm tổn thương tuần hoàn của nephron. Protein niệu kiểu cầu thận hoặc ống thận thường kèm xuất huyết ở thận, như một hậu quả của tổn thương ở nephron. Nói chung, đái ra máu ở nephron hoặc 1 protein niệu đơn thuần xảy ra do các bệnh thận tiên phát có tiên lượng tốt hơn là khi kết hợp cả đái ra máu với protein niệu (chương 217).

Đái ra máu kèm protein niệu hoặc trụ niệu Đái ra máu thường kèm protein niệu, nhưng thường không có trụ hồng cầu và các trụ hạt có sắc tố sẫm. Căn cứ cho là đúng rằng sự chảy máu có nguồn gốc nephron, nhưng sự trùng hợp thương tổn độc lập ở đường tiểu cũng luôn luôn được xem xét, vì những bệnh thận thông thường như xơ cứng cầu thận do đái tháo đường và xơ cứng động mạch nhỏ kết hợp với tăng huyết áp, chủ yếu gây ra protein niệu.

CÁC KIỂU TRỤ NIỆU. Albumin niệu nhiều hoặc tình trạng mất nước có thể gây ra các trụ trong, trụ kính (hyaline casts). Trong protein niệu nhiều, các tế bào ống thận đầy các giọt mỡ giàu cholesterol tạo nên các trụ chiết quang dưới ánh sáng phân cực. Các hình trụ thu nhận các tế bào này gọi là *trụ mỡ* vì các giọt mỡ thấy nổi bật. Các tế bào chứa mỡ tự do trong nước tiểu được gọi là *các thể mỡ hình bầu dục.*

Trụ bạch cầu và tế bào biểu mô có thể gặp trong bất kỳ tình trạng viêm nhiễm nào có liên quan đến nephron. Trụ bạch cầu đặc biệt hay gặp trong bệnh viêm thận - bể thận, bệnh viêm cầu thận do lupút ban đỏ rải rác, và trong thải ghép thận. Khi bạch cầu hoặc tế bào biểu mô bị thoái hóa, chúng sẽ tạo ra những trụ hạt không có sắc tố, trụ này chứa các mảnh vụn tế bào và protein bị đông vón. *Trụ sáp* (waxy cast) là trụ có ít hạt và giới hạn rất rõ ràng, do các mảnh vỡ tế bào bị phá hủy thành những hạt rất nhỏ, khó nhìn thấy, trụ này thường gặp trong các bệnh thận mạn tính và tiến triển.

Trụ lớn (broad casts), là trụ có cỡ lớn khác thường do các ống thận giãn rộng thuộc các nephron nở to trong quá trình phì đại bù trừ khi cắt đi một phần tổ chức thận đang hoạt động. Một mẫu nước tiểu có nhiều trụ lớn, trụ sáp cũng như trụ hạt hoặc trụ hồng cầu chứng tỏ một quá trình mạn tính âm ỉ và được gọi là telescoped urine (nước tiểu thâu tóm)? Tính chất bất thường này được mô tả đầu tiên trong bệnh viêm nút nhiều động mạch (polyarteritis nodosa) và bệnh lupút ban đỏ hệ thống, nhưng có thể tìm thấy trong nhiều thể viêm cầu thận mạn tính với viêm cầu thận hoạt tính (active glomerulitis).

Tiếp cận (approach) bệnh nhân đái ra máu. Cần xét nghiệm nhiều mẫu nước tiểu để xác định có đái ra máu đơn thuần hay phối hợp với dấu hiệu khác của bệnh thận tiên phát, chẳng hạn như tế bào, trụ, protein niệu. Cần xác định mức độ và kiểu protein niệu. Theo quy tắc chung, cần chụp đường tiết niệu tiêm tĩnh mạch, ngay cả khi đái ra máu có nguồn gốc từ nephron. Không chỉ tổn thương đường tiết niệu, mà cả khối u hoặc kén, hoại tử nhú thận hoặc các dấu hiệu của tắc nghẽn tĩnh mạch thận đều có thể hiện diện. Cần xác định nguồn gốc đái ra máu đơn thuần, nghĩa là phải thăm khám chi tiết

đường tiết niệu bằng soi bàng quang, chụp bể thận ngược dòng và chụp động mạch thận để phát hiện u, sỏi, kén hoặc các nguyên nhân khác. Chụp siêu âm thận và chụp điện tử cắt lớp thận là đặc biệt hữu ích để phát hiện và đánh giá các kén và u thận, mà trước đó nên soi bàng quang và chụp động mạch thận. Nếu tất cả các xét nghiệm này đều cho thấy cấu trúc bình thường, thì có lẽ đái ra máu có nguồn gốc nephron, ngay cả khi không thấy trụ hồng cầu. Vai trò của sinh thiết thận trong những trường hợp này được trình bày chi tiết ở chương 223, 224, và 226. Đái ra máu do nhiễm khuẩn hoặc 1 bệnh thận rõ ràng thường không đòi hỏi các bước thăm khám trên ngoại trừ chụp X quang bể thận theo đường tĩnh mạch. Việc đánh giá đái ra máu còn được trình bày chi tiết ở chương 217.

CHỨNG ĐA NIỆU VÀ ĐÁI ĐÊM (polyuria and nocturia)

ĐA NIỆU Gọi là đa niệu là khi số lượng nước tiểu trên 3l/ngày, sở dĩ cần định lượng là để loại trừ những người bình thường nhưng do thích uống nhiều nước nên lượng nước tiểu cũng nhiều. Người bệnh không phải lúc nào cũng phân biệt được đa niệu và đái nhiều, tức là đi tiểu nhiều lần với số lượng nhỏ. Muốn xác định đa niệu phải đo số lượng nước tiểu trong 24 giờ, chứ không thể dựa vào hỏi bệnh sử.

Nguyên nhân Đa niệu có thể do sự bài tiết không đủ vasopressin, do ống thận không đáp ứng với vasopressin, do dùng thuốc lợi niệu (bảng 40 - 2). Đa niệu có thể là một sự thích nghi sinh lý khi uống quá nhiều nước một cách cố ý. Sinh lý bình thường của sự tạo thành nước tiểu và các cơ chế về bảo tồn nước ở thận đã được đề cập ở chương 218.

BỆNH ĐÁI THÁO NHẠT (xem chương 323). Thuật ngữ *đái tháo nhạt* (diabetes insipidus) được áp dụng đối với các tình trạng mà sự bảo tồn nước của thận không thích đáng, gây ra đa niệu và khát thứ phát. Nguyên nhân ở đây là do thiếu vasopressin (đái tháo nhạt trung ương) hoặc do thận không đáp ứng với vasopressin (đái tháo nhạt do thận). Trong cả hai bệnh này sự tái hấp thu nước ở ống lượn xa bị giảm vì sự vận chuyển nước thụ động từ ống thận vào tổ chức kẽ ở phần tủy trong và ngoài bị chậm lại. Nhưng ngay cả lượng nước vận chuyển ra ngoài ống góp ít so với sự khác biệt thẩm thấu giữa dịch trong ống thận với tổ chức kẽ, thì dịch ở trong các ống góp vẫn bị pha loãng một cách bất thường và với 1 lượng lớn hơn lượng nước đi vào phần tủy trong, trong điều kiện bình thường và những chất hòa tan ở vùng tủy đã bị pha loãng sẽ đi vào các mạch máu thẳng (vasa recta). Sự pha loãng là không hoàn toàn và khi cho vasopressin có thể tạo nên nước tiểu cô đặc hơn về mặt thẩm thấu, nhưng nồng độ thẩm thấu nước tiểu tối đa vẫn thấp hơn bình thường.

Bệnh đái tháo nhạt cảm thụ với vasopressin (trung ương) có thể tiên phát hoặc thứ phát sau khi cắt bỏ tuyến yên hoặc sang chấn, hay do khối u, các nguyên nhân viêm, nhiễm trùng, hoặc mạch máu (bảng 40 - 2). Bệnh đái tháo nhạt tiên phát có thể là một bệnh di truyền trội tự thân, nhưng thường là tản phát và xuất hiện từ tuổi ấu thơ. Trong cả 2 thể đều có sự phá hủy chọn lọc các nơron sinh ra vasopressin ở các nhân trên thị (supraoptic nucleus).

Bệnh đái tháo nhạt do thận có tính chất gia đình và bẩm sinh, rất ít gặp mà thường là thứ phát sau các bệnh thận (bảng 40 - 2). Bệnh thận tăng canxi và giảm kali máu là những nguyên nhân quan trọng của bệnh đái tháo nhạt do thận. Lithium carbonat, methoxyfluran (1, 1-difluoro-2, 2-dicloroethyl methyl ether), thuốc gây mê, dimeclocyclin, dẫn xuất của tetracylin cũng có thể gây ra bệnh đái tháo nhạt do thận.

SỰ BÀI NIỆU CÁC CHẤT HÒA TAN Việc lọc quá mức các chất hòa tan ít phân ly như glucose, manitol hoặc urê có thể ức chế tái hấp thu NaCl và nước ở ống lượn gần và làm mất các chất đó trong nước tiểu, đưa đến đa niệu. Nồng độ Na niệu thấp hơn nồng độ Na máu, vì vậy cơ thể mất nhiều nước hơn mất muối và gây ra tình trạng ưu trương trong máu. Đường niệu trong đái tháo đường là một nguyên nhân thường gặp của sự bài niệu này. Sự bài niệu các chất hòa tan (hay là bài niệu thẩm thấu) do thuốc gây ra như khi tiêm truyền manitol, các thuốc cản quang để chụp mạch, các thức ăn giàu đạm, chúng sẽ gây sự bài tiết urê quá mức.

Sự bài niệu thẩm thấu với bất cứ mức độ nào đều có thể gây đa niệu, nên khi đánh giá khả năng cô đặc của thận cần phải hoãn lại cho đến khi bài niệu thẩm thấu đã được điều chỉnh.

CÁC HỘI CHỨNG BÀI NATRI NIỆU Mất quá nhiều Na mạn tính có thể xảy ra trong quá trình tiến triển bệnh ống thận kẽ hoặc kén thận. Do uống nhiều và đa niệu nên nhu cầu Na hàng ngày rất cao. Các ví dụ của hiện tượng này bao gồm bệnh kén

tủy thận, hội chứng Bartter và giai đoạn bài niệu của bệnh hoại tử ống thận cấp, trong đó mất nước và Na rất lớn.

CHỨNG UỐNG NHIỀU TIÊN PHÁT (primary polydipsia). Một số người, không biết do thói quen, sở thích, rối loạn tâm thần, do tổn thương đặc hiệu ở não hay do thuốc mà hàng ngày uống nhiều dẫn đến đa niệu (xem bảng 40 - 2). Cơ thể và thận rất ít khi, nếu không muốn nói là không bao giờ, bị tổn thương bởi chứng uống nhiều kinh diễn, tuy nhiên chứng này có thể nhầm với bệnh đái tháo nhạt. Trong chứng uống nhiều chủ ý (delibrate polydipsia), khối lượng dịch ngoài tế bào bình thường hoặc tăng, sự chế tiết vasopressin bị giảm đến mức cơ sở vì nồng độ thẩm thấu huyết thanh có xu hướng ở mức thấp của giới hạn bình thường. Sự tái hấp thu nước ở đoạn cuối của ống lượn xa và ống góp bị giảm vì vậy tất cả lượng nước uống thừa ra đều bị bài xuất ra nước tiểu cả. Tủy trong của thận mất đi sự chênh lệch về nồng độ urê và NaCl do ngập lụt nước như là trong bệnh đái tháo nhạt. Sự ngập lụt này (wash-out) có thể còn nặng hơn trong bệnh đái tháo nhạt vì chứng uống nhiều tiên phát có xu hướng gây ra bành trướng khối lượng dịch ngoài tế bào, trong khi mất nước tiên phát do thận thì ngược lại. Sự bành trướng khối lượng làm tăng cung cấp toàn phần nước và NaCl cho nhánh trên quai Henle và từ đó cho phần tủy trong của thận. Nó cũng làm tăng luồng máu qua thận, và tăng luồng máu trong hệ mạch thẳng (vasa recta), làm giảm khả năng giữ các chất hòa tan ở tủy thận.

Tiếp cận bệnh nhân đa niệu Sự bài niệu các chất hòa tan và hội chứng bài Na niệu thường được nhận biết rõ ràng từ bệnh sử, khám xét thực thể, phân tích nước tiểu (glucose niệu) và máu (glucose, urê, creatinin, công thức máu). Vấn đề chẩn đoán xảy ra chủ yếu khi chứng đa niệu ổn định, kinh diễn và chứng uống nhiều có căn nguyên không rõ ràng cùng hiện diện. Ở đây, cần phân biệt giữa bệnh đái tháo nhạt cảm thụ vasopressin và đái tháo nhạt do thận với chứng uống nhiều tiên phát. Cách tốt nhất là đo lường đáp ứng của nồng độ thẩm thấu của nước tiểu đối với tình trạng kiệt nước và khi cho vasopressin. Bệnh nhân với chế độ nước tự do và khẩu phần bình thường (gần 100 mmol NaCl/ngày) trong 3 ngày, sau đó nhịn ăn hoàn toàn. Trong thời gian nhịn ăn, cứ 30 phút lấy mạch, huyết áp một lần; cân bệnh nhân hàng giờ với một cân chính xác. Khi bệnh nhân sút đi 3% cân nặng ban đầu hoặc đã nhịn ăn được 14 giờ, đo nồng độ thẩm thấu máu và nước tiểu.

Ở người bình thường, số lượng nước tiểu sẽ giảm dưới 0,5ml/phút và nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ tăng trên 700 mosmol/kg nước. Ở bệnh nhân đái tháo nhạt hoàn toàn do thận hoặc cảm thụ với vasopressin, nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ thấp hơn 200 mosmol/kg và lượng nước tiểu vẫn trên 0,5ml/1phút; còn ở bệnh nhân đái tháo nhạt không hoàn toàn, thì nồng độ thẩm thấu nước tiểu có tăng lên một ít và số lượng nước tiểu thì giảm đi một ít. Nếu nồng độ thẩm thấu nước tiểu dưới 700 mosmol vào cuối giai đoạn nhịn ăn, tiêm nhỏ giọt tĩnh mạch 5 mili đơn vị/phút vasopressin loại nước. Ở bệnh nhân bị đái tháo nhạt cảm thụ với vasopressin hoàn toàn hoặc một phần, nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ tăng lên > 9% mức đạt được lúc nhịn ăn đơn thuần (xem chương 323). Ở bệnh nhân đái tháo nhạt do thận hoàn toàn thì nồng độ thẩm thấu nước tiểu không tăng, mặc dầu ở những thể đái tháo nhạt do thận không hoàn toàn có đáp ứng một phần đối với vasopressin. Tiêm truyền dung dịch muối ưu trương (chương 323) là cần thiết để xác định những thiếu sót trong chức năng điều hòa thẩm thấu.

Sự đáp ứng của bệnh nhân uống nhiều tiên phát hoàn toàn khác. Trong khi hạn chế nước, sự bài tiết vasopressin tăng lên và khi hoàn tất thử nghiệm, thì số lượng và áp lực thẩm thấu nước tiểu sẽ phản ánh mức độ đáp ứng sinh lý của vasopressin đối với ống thận bình thường đi qua tổ chức kẽ ở phần tủy thận, mà nồng độ urê và NaCl của chúng đã bị giảm do ngập nước (wash-oat) trường diễn. Nói một cách khác, sự ngập nước sẽ điều chỉnh đến giới hạn trên của nồng độ thẩm thấu nước tiểu, và bệnh nhân uống nhiều tiên phát chứng tỏ có khả năng cô đặc nước tiểu gần tối đa mặc dầu sự bài tiết vasopressin nguyên vẹn. Sự đưa thêm vasopressin từ ngoài vào có thể làm tăng nồng độ thẩm thấu nước tiểu rất ít, dưới 9%, vì sự ngập nước ở phần tủy thận là yếu tố hạn chế chủ yếu, chứ không phải do thiếu hoặc không cảm thụ với vasopressin. Thường nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ tăng lên trên 400 mosmol/kg vào cuối giai đoạn thử nghiệm làm kiệt nước, ngược lại trị số thấp hơn 200 mosmol/kg ở bệnh nhân đái tháo nhạt. Nhưng trong một số trường hợp với nghiệm pháp này vẫn không có thể phân biệt được chứng uống nhiều tiên phát với bệnh đái tháo nhạt

không hoàn toàn.

Việc định lượng hormon kháng bài niệu (ADH) trong huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ sẽ làm tăng tính chính xác của chẩn đoán.

Bảng 40-2. Các nguyên nhân gây đa niệu

I. Khả năng bảo tồn nước của thận không thích hợp
- A. Đái tháo nhạt
  1. Thể cảm thụ với vasopressin (do cắt thùy sau tuyến yên, sau sang chấn, cắt tuyến yên; khối u hoặc u nang trên hoặc trong hố yên, u hạt hoặc u tổ chức bào, chèn ép do phình mạch; hội chứng Sheehan; bệnh viêm não - màng não; hội chứng Guillain-Barré ; nghẽn mạch mỡ)
  2. Do thận
     a) Bệnh tổ chức kẽ ống thận mắc phải (viêm thận bể thận; bệnh thận do thuốc giảm đau; u tủy nhiều nơi; thận nhiễm dạng tinh bột; các bệnh tiết niệu do tắc, bệnh sacoit; bệnh thận tăng canxi huyết hoặc giảm kali huyết; hội chứng Sjogren; bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm; ghép thận)
     b) Do thuốc hoặc độc tố (muối lithi, demeclocyclin, methyoxyfluran, rượu, diphenylhydantoin, propoxyphen, amphotericin)
     c) Bẩm sinh (bệnh đái tháo nhạt do thận di truyền, bệnh thận đa nang, bệnh kén tủy thận)
- B. Chứng bài niệu các chất hòa tan (chứng glucose niệu; thức ăn giàu protein, tiêm truyền urê hoặc manitol, thuốc cản quang chụp thận, suy thận mạn)
- C. Hội chứng bài natri niệu (bệnh viêm thận mất muối, giai đoạn bài niệu của hoại tử ống thận, các thuốc lợi niệu)

II. Uống nhiều tiên phát
- A. Do tâm căn
- B. Bệnh hạ khâu não
- C. Thuốc (thioridazin, chlorpromazin, các thuốc kháng cholin)

CHỨNG ĐÁI ĐÊM Một người ngủ suốt đêm không đái phụ thuộc vào nhịp sinh học hàng ngày của sự tạo nước tiểu trong khi ngủ không vượt quá dung tích của bàng quang vì nồng độ thẩm thấu của thận bị giảm, sự bài xuất Na cao, sự bài niệu các chất hòa tan hoặc dung dịch bàng quang nhỏ.

Tất cả tình trạng đa niệu đều có thể gây chứng đái đêm. Khả năng cô đặc nước tiểu giảm trong đa số các bệnh thận (chương 218), thường ở giai đoạn đầu của bệnh. Mặc dầu vậy, chứng đa niệu rõ rệt có thể không có, tuy số lượng nước tiểu qua đêm thường vượt quá dung tích bàng quang. Chứng đái đêm cũng có thể xảy ra trong các tình trạng phù. Trong suy tim, hội chứng thận hư, xơ gan có cổ trướng, dịch thường được tích lũy trong các phần phụ của cơ thể trong thời gian ban ngày. Ban đêm, trong tư thế nằm, lực mao mạch của các mô thay đổi và một số dịch phù bị huy động gây ra một hiệu quả giống như tiêm truyền dung dịch muối. Sự thiểu năng tĩnh mạch có thể gây ra phù ở chân, dịch này cũng thường được huy động vào ban đêm, gây ra chứng đái đêm.

Dung tích bàng quang bị giảm cũng gây ra chứng đái đêm. Nhiễm khuẩn, khối u, sỏi có thể gây viêm và tăng kích thích. Tắc không hoàn toàn trường diễn ở bàng quang do phì đại tuyến tiền liệt, hẹp niệu đạo, khối u ác tính hoặc lành tính, sỏi gây ra các kích thích buồn đái thường xuyên. Đái nhiều lần và số lượng ít là những dấu hiệu của đường tiết niệu dưới gây ra chứng đái đêm, nhưng trong giai đoạn đầu của chứng, sự tắc trường diễn có thể gây ra chỉ 1 lần đái đêm với một khối lượng hợp lý.

CHỨNG ĐÁI KHÓ, ĐÁI RẮT, ĐÁI VỘI, ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ VÀ ĐÁI DẦM

CHỨNG ĐÁI KHÓ, ĐÁI RẮT VÀ ĐÁI VỘI *Đái khó* là đau buốt trong khi đái. *Đái rắt* là đái nhiều lần, với khoảng cách giữa 2 lần đái ngắn một cách bất thường, do cảm giác bàng quang đầy, nghĩa là thực ra bàng quang không căng, thậm chí rỗng, đó là bàng quang bị kích thích. *Đái vội* là cảm giác buồn đái một cách cấp bách đòi hỏi phải đi đái ngay, thường do bàng quang bị viêm hoặc bị kích thích.

Các cơ chế của đái khó

KHẢ NĂNG DÃN HỒI BÀNG QUANG GIẢM

Chứng đái rắt, đái vội và đái đêm thường xảy ra khi

khả năng bành trướng của bàng quang bị giảm. Khi khả năng bành trướng của bàng quang bị giảm do viêm niêm mạc (viêm bàng quang), do nhiễm trùng, tia xạ, hóa chất hoặc ngoại vật (thông dò bàng quang, sỏi), thì triệu chứng đái buốt rõ rệt hơn là khi do thâm nhiễm lớp cơ bởi các khối u ở bàng quang hoặc bộ phận phụ cận (tuyến tiền liệt, trực tràng, tử cung).

NHIỄM TRÙNG Bệnh viêm bàng quang cấp do vi khuẩn hay xảy ra ở đàn bà là nguyên nhân phổ biến nhất gây đái buốt, và đôi khi gây đái ra máu đại thể. Viêm tuyến tiền liệt hoặc viêm bàng quang - tuyến tiền liệt ở đàn ông cũng có thể gây ra các triệu chứng giống như viêm bàng quang cấp đàn bà. Khi chỉ có tuyến tiền liệt tham gia không thôi thì các triệu chứng nhẹ hơn như là đau âm ỉ hoặc khó chịu ở bụng dưới, vùng háng, vùng đáy chậu, trực tràng, tinh hoàn hoặc dương vật. Các triệu chứng có thể phối hợp với tiểu tiện, nhưng thường nhận thấy hơn trong khi đái hoặc phóng tinh.

VIÊM BÀNG QUANG TÂM THẾ Hội chứng bàng quang chức năng và viêm tuyến tam giác bàng quang niệu đạo mạn tính (chronic glandular urethrotrigonitis) là đồng nghĩa để chỉ 1 chứng đau rất phổ biến, nhưng còn ít được biết ở phụ nữ đứng tuổi và già. Ở đây triệu chứng đau thường mơ hồ, đau có tính chất tự nhiên, ở vùng bụng dưới hoặc âm hộ. Thường có đái rắt vào ban ngày, nhưng không có chứng đái đêm, không đái ra mủ. Việc khám xét toàn diện hệ thống tiết niệu là cần thiết vì các triệu chứng có tính kinh diễn và khó giải quyết. Cần phân biệt hội chứng này với hậu quả của thoát vị bàng quang (cystocele) vì tật này có thể giải quyết bằng phẫu thuật.

Tiếp cận bệnh nhân đái khó Trong bệnh sử cần tập trung vào những vấn đề tiết niệu trong quá khứ và hiện tại. Khi khám thực thể cần chú ý khám kỹ khung chậu ở đàn bà, và tuyến tiền liệt ở đàn ông. Xét nghiệm vi thể cặn nước tiểu trong nghiệm pháp 2 cốc ở tất cả bệnh nhân và xét nghiệm vi thể dịch của tuyến tiền liệt bằng cách xoa bóp vào tuyến ở đàn ông. Khi lấy nước tiểu từng mẫu, thì 20ml nước tiểu đầu tiên sẽ có rất nhiều bạch cầu và vi khuẩn hơn phần nước tiểu còn lại, nên quá trình viêm chủ yếu ở niệu đạo. Dịch tuyến tiền liệt bình thường có dưới 10 bạch cầu trên 1 vi trường có độ phóng đại lớn, khi có quá nhiều bạch cầu là một dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán viêm tuyến tiền liệt và có thể khi viêm mạn tính, thì đó là biến đổi bất thường duy nhất có thể phát hiện được.

Những nghiên cứu khác sẽ phụ thuộc vào dấu hiệu tìm được trong bệnh sử như những đợt kinh diễn hoặc tái phát hoặc phối hợp với sốt, mà thường ít gặp trong nhiễm khuẩn đường tiểu dưới, ngoại trừ viêm tuyến tiền liệt cấp; hoặc những phát hiện bất thường khi khám thực thể chẳng hạn như khối u hoặc đau ở vùng khung chậu hoặc trực tràng; hoặc đái ra máu, đái ra mủ; hoặc có nhiều bạch cầu và đại thực bào trong dịch tuyến tiền liệt. Khi ung thư tuyến tiền liệt đã lan đến phần vỏ tuyến, thì phosphataza acid trong huyết thanh có thể tăng. Các khám xét bổ sung khi khám lâm sàng thấy nguyên nhân đái khó không rõ ràng bao gồm cấy nước tiểu và dịch tuyến tiền liệt để tìm vi khuẩn ái khí và yếm khí, trực khuẩn lao, mycoplasma, chụp tia X tiết niệu, chụp bàng quang niệu đạo lúc đái. Nếu những khám xét này cũng không làm rõ chẩn đoán, mà các triệu chứng vẫn còn thì cần khám xét tiết niệu bao gồm soi bàng quang và niệu đạo, sinh thiết qua nội soi các nơi có biến đổi bất thường, và nghiên cứu động thái đường tiết niệu.

ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ *Đái không tự chủ* là tình trạng mất khả năng giữ nước tiểu ở bàng quang, do những rối loạn cơ giới hoặc thần kinh ở hệ thống phức tạp kiểm soát sự tiểu tiện bình thường.

Chức năng bàng quang bình thường. Cơ bức niệu (detrusor muscle), cơ tạo nên các lực đẩy làm rỗng bàng quang, bao gồm các sợi cơ trơn bện vào nhau, chúng chịu sự kiểm soát tự động của thần kinh phó giao cảm qua dây thần kinh chậu hông bắt nguồn từ đoạn thừng gai sống cùng S_2, S_3 và S_4. Cơ trơn của phần tam giác bàng quang, giữa 2 lỗ niệu quản và phần sau của lỗ thoát bàng quang được phân bố thần kinh bởi các sợi vận động từ đoạn D_2 - L_2 của hệ thần kinh giao cảm, trong đó thụ thể anpha chiếm ưu thế. Lớp cơ này kéo dài tới niệu đạo sau và tác dụng như một cơ thắt trong không tùy ý, nó giúp cho việc duy trì sự kìm hãm nước tiểu ngay cả khi không có sự kiểm soát tự chủ. Cơ thắt niệu đạo ngoài và các cơ đáy chậu chịu sự kiểm soát chủ động qua các dây thần kinh thẹn (pudendal nerves).

Đường cảm giác đau, nhiệt độ, sức căng truyền từ bàng quang qua các dây thần kinh chậu hông tới đoạn tủy sống cùng ở mức S_2, S_3 và S_4, tạo ra một cung phản xạ tủy sống đơn giản giữa bàng quang

và thừng tủy sống cùng. Những đường cảm giác từ bàng quang đi lên nữa qua con đường cùng - hành tủy (sacrobulbar pathways) đến tủy não và cuối cùng đến các trung tâm vỏ não, rồi từ đó các xung động đi xuống dưới qua đường lưới tủy sống - bụng và bên (the lateral and ventral reticulospinal tracts) và kìm hãm phản xạ cùng - gai sống đang kiểm soát việc làm rỗng bàng quang. Bàng quang người lớn bình thường có thể chứa được gần 400 ml dịch mà không làm tăng đáng kể áp suất trong bàng quang (<20 cm H_2O). Trên điểm này, cảm giác đầy bàng quang sẽ được chuyển tới dây thần kinh cùng. Nếu không bị ức chế bởi sự kiểm soát của vỏ não, dây thần kinh cùng được giải phóng các xung động vận động một cách phản xạ, và gây ra co bóp cơ bức niệu một cách mạnh mẽ. Việc tiểu tiện có thể bị ngăn cản bởi sự ức chế vỏ não của cung phản xạ hoặc bởi sự co bóp chủ động của các cơ thắt ngoài và đáy chậu. Trẻ em và người lớn bị tổn thương tủy sống ở trên S_2, đái một cách tự phát khi bàng quang đầy. Tiểu tiện bình thường thoát đầu do kìm hãm chủ động sự ức chế của vỏ não đối với cung phản xạ và làm giãn các cơ thắt ngoài và tầng sinh môn. Đáy bàng quang hạ xuống, sau đó tam giác bàng quang co lại, đóng 2 lỗ niệu quản để ngăn cản luồng trào ngược bàng quang niệu quản trong khi đái. Cuối cùng cơ bức niệu co bóp và đái.

Nguyên nhân của đái không tự chủ.

SỰ KHÔNG ỔN ĐỊNH CỦA CƠ BỨC NIỆU (detrusor instability). Trong tình huống này bàng quang có xu hướng co bóp không tự chủ - gây ra đái không tự chủ - vì con đường thần kinh ức chế bị tổn thương. Ở người già hơn 90% các trường hợp đái không tự chủ là do sự suy yếu cơ bức niệu và các bệnh của hệ thần kinh trung ương như tai biến mạch máu não, sa sút trí tuệ Alzheimer, u não, và có thể não úng thủy. Bất kỳ tổn thương nào phá vỡ các đường bên và đường dọc lưới gai sống (lateral and vertical reticulospinal tracts) đều có thể làm giảm hoặc mất hẳn các xung động ức chế đi xuống cung phản xạ cùng - gai sống (sacral spinal reflex) và có thể gây nên sự suy yếu cơ bức niệu. Nếu con đường xuống bị phá hủy hoàn toàn, bàng quang sẽ trở nên rỗng một cách tự động. Khối u hoặc nhiễm trùng bàng quang và chậu hông, sa tử cung, phì đại tuyến tiền liệt và u phần lèn chặt là những nguyên nhân khác làm suy yếu cơ bức niệu. Dù bất cứ nguyên nhân nào thì bệnh cảnh lâm sàng thường là không thể dự đoán được, mỗi lần đái không tự chủ khoảng hơn 160ml. Cho 25mg Imipramin, trước lúc đi ngủ hoặc các thuốc phong tỏa kênh canxi (calcium channel blockers) như nifedipin sẽ làm giảm co bóp cơ bức niệu và cải thiện được tình trạng đái không tự chủ. Cần điều trị nhiễm trùng tại chỗ, khối u hoặc u phần chèn ép.

ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ DO STRESS Rối loạn này thường gặp ở những phụ nữ đã sinh đẻ, sau thời kỳ mãn kinh. Các cấu trúc của niệu đạo nữ bị teo đét khi estrogen mất đi và trở nên mất khả năng nín đái dưới lực nén tăng lên trong ổ bụng khi ho, hắt hơi, lên cầu thang hoặc hoạt động cơ thể khác và do đó són đái. Việc sinh đẻ có thể làm tổn thương sự nâng đỡ của tầng sinh môn đối với bàng quang vì vậy bàng quang và niệu đạo bị sa xuống khỏi vị trí bình thường ở trên vách ngang đáy chậu. Khi hoạt động, niệu đạo ngắn lại, và góc bàng quang niệu đạo bình thường bị mất đi; góc này rất cần thiết để đóng cơ thắt niệu đạo. Ở nam giới, đái không tự chủ do stress thường thứ phát sau phẫu thuật u xơ tuyến tiền liệt. Nếu cơ thắt ngoài cũng bị tổn thương trong khi mổ có thể gây ra đái dầm hoàn toàn. Phẫu thuật để nâng góc bàng quang niệu đạo là hữu ích cho phụ nữ. Điều trị thay thế bằng estrogen có thể dự phòng được sự teo đét niêm mạc niệu đạo.

ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ NGUYÊN NHÂN CƠ HỌC Một vài dị tật bẩm sinh như lộn bàng quang (extrophy of the bladder), ống niệu rốn và lỗ niệu quản đổ lạc chỗ vào cổ bàng quang có thể gây ra đái không tự chủ. Các dị tật này chỉ có thể sửa chữa bằng phẫu thuật. Đái không tự chủ mắc phải có thể xảy ra sau cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo làm tổn thương cả 2 cơ chế của cơ thắt ngoài và trong. Phẫu thuật đáy chậu hoặc chiếu xạ tử cung và trực tràng có thể gây ra đái không tự chủ và lỗ rò bàng quang âm đạo, niệu quản âm đạo, bàng quang đáy chậu và niệu quản đáy chậu.

ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ DO TRÀN HOẶC NGHỊCH LÝ Thể đái không tự chủ này do lượng nước tiểu cặn quá lớn thứ phát sau tắc ở cổ bàng quang hoặc niệu đạo (hẹp niệu đạo) hoặc do tổn thương thần kinh. U lành tuyến tiền liệt gây ra hậu quả này ở hơn 75% người già. Nó biểu hiện bằng chứng đái đêm, tia nước tiểu giảm và yếu, gắng sức lúc đái và cuối cùng đái rỏ giọt cho đến khi gây tắc đái hoàn toàn. Sự bí đái cơ năng có thể xảy ra do

các bệnh ở thừng gai sống, sự co bóp của cơ bức niệu và cơ thắt ngoài không đồng vận (dyssynergistically) nghĩa là đồng thời. Bàng quang thiểu lực thần kinh có thể gặp trong một số bệnh gây ra bệnh thần kinh ngoại biên tự động, như bệnh đái tháo đường, urê huyết, thiểu năng giáp, nghiện rượu, hội chứng Guillain - Barré, các bệnh tạo keo, các bệnh thần kinh nhiễm độc phối hợp một vài carcinom (đặc biệt u phổi và thận). Chúng cũng có thể xảy ra khi bàng quang căng kéo dài. Ở các bệnh nhân đái không tự chủ do tràn mạn tính có thể gây ra thận ứ nước và suy thận. Tất cả các nguyên nhân đều có thể gây ra giãn bàng quang. Đặc biệt trong bệnh đái tháo đường, bệnh nhân có thể kiểm soát được tiểu tiện nhưng mất cảm giác đầy bàng quang, nên có thể tránh chứng đái không tự chủ này bằng cách cho đái theo giờ. Giải quyết tắc cơ giới bằng phẫu thuật. Nếu bàng quang bị suy nhược do bí đái kéo dài thì cho bethanechol chlorid 50 đến 100 mg mỗi ngày, có thể cải thiện được ứ đọng nước tiểu.

ĐÁI KHÔNG TỰ CHỦ CƠ NĂNG VÀ DO CĂN NGUYÊN TÂM LÝ. Trẻ em và ngay đến một số người lớn có tình trạng đái không tự chủ giả vờ (feigning incontinence) và qua đó có cảm giác dễ chịu. Trong trường hợp này trước hết cần loại trừ các bệnh thực thể ngay cả khi nghi ngờ là đái không tự chủ do yếu tố tâm lý.

Ở người già, đặc biệt những người khả năng đi lại bị hạn chế hoặc lú lẫn do một bệnh ở hệ thần kinh trung ương hoặc do dùng thuốc, có thể bị chứng đái không tự chủ cơ năng, nghĩa là mất khả năng đái theo giờ. Việc điều trị tùy thuộc vào sự điều chỉnh từng trường hợp cá thể.

ĐÁI DẦM (enuresis). Đái dầm để chỉ những trường hợp đái vô tình vào ban đêm hoặc trong khi ngủ - đồng nghĩa với từ bed - wetting (làm ướt giường). Một số nhà lâm sàng dành từ đái dầm (enuresis) cho những người đái dầm mà không có những dị thường lớn về tiết niệu, còn nói chung các trường hợp đái dầm thì dùng từ bed - wetting. Cung phản xạ cùng gai sống kiểm soát duy nhất sự đái ở trẻ nhỏ, do đó đái dầm ở trẻ dưới 2 tuổi là hiện tượng bình thường. Khi hệ thần kinh trưởng thành, sự kiểm soát của vỏ não đối với cung phản xạ làm cho trẻ có thể ỉa đái một cách chủ động ở lứa tuổi 2 tuổi rưỡi. Ngay ở lứa tuổi 3 tuổi, đái dầm xảy ra ở 10% số trẻ bình thường có lẽ do sự trưởng thành về cơ chế kiểm soát bàng quang chậm trễ, và thường có tính chất gia đình.

Mặc dầu đa số người đái dầm sẽ khỏi vào lứa tuổi dậy thì, nhưng bất kỳ trẻ nào ở lứa tuổi 3 tuổi bị đái dầm cũng cần phải loại trừ các bệnh thực thể, đặc biệt nhiễm khuẩn đường tiểu, các tổn thương gây tắc, rối loạn chức năng thần kinh bàng quang, các chứng đa niệu gây quá tải cho bàng quang. Những bệnh nhân bị các bệnh thực thể thường đái dầm cả ban đêm lẫn ban ngày, tuy không phải lúc nào cũng vậy. Trong đa số trường hợp đái dầm mà không có tổn thương rõ ràng, dùng imipramin (75 mg vào lúc đi ngủ) có thể có hiệu quả.

41. CÁC DỊCH VÀ CÁC CHẤT ĐIỆN PHÂN

NATRI VÀ NƯỚC

Ý NGHĨA SINH LÝ (xem chương 218)

Chuyển hóa natri và nước có mối tương tác mật thiết với nhau, cả trong sinh lý lẫn lâm sàng. Hàm lượng natri trong cơ thể phụ thuộc vào cân bằng giữa lượng Na được bài tiết qua thận.

Ở người bình thường, Na mất ngoài thận là không đáng kể. Na bài tiết ở thận được điều hòa một cách chặt chẽ phù hợp với hàm lượng Na trong chế độ ăn. Trong khoảng 2 đến 4 ngày sau khi ngừng nhận Na sự bài tiết Na niệu giảm xuống tới 5meq/ngày hay ít hơn nữa. Nếu lượng Na trong khẩu phần tăng đột ngột thì sự bài tiết Na tăng lên một cách mau lẹ và bằng lượng nhận vào trong vài ngày. Như vậy, ở người bình thường hàm lượng Na trong cơ thể hoàn toàn được duy trì một cách ổn định mặc dầu sự thu nhận Na rất dao động. Trong giới hạn từ 0 đến 400 meq Na/ngày, lượng Na toàn phần trong cơ thể chỉ thay đổi khoảng 10%.

Sự bài tiết Na ở thận được điều hòa bởi tương tác của nhiều cơ chế kiểm soát. Sự quá tải hoặc thiếu hụt sẽ gây ra những thay đổi tương ứng về khối lượng máu trung tâm. Những thụ thể ở tâm nhĩ và các động mạch trung tâm đáp ứng đối với những biến đổi áp suất hoặc luồng máu tại chỗ, báo hiệu mối tương quan khối lượng và dung tích của tuần hoàn trung tâm (effective flood volume = khối lượng máu hiệu dụng). Nếu khối lượng máu hiệu dụng bị giảm sút sẽ gây ra giữ Na, nếu khối lượng tăng lên

sẽ gây ra nhiều yếu tố làm thuận lợi cho việc bài Na niệu. Với sự giảm sút khối lượng (muối), dòng máu qua thận giảm do giảm cung lượng tim, hoạt tính thần kinh giao cảm của thận tăng lên và do hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin. Sự lọc cầu thận có xu hướng giảm sẽ làm giảm lọc Na. Tái hấp thu Na ống thận tăng lên. Tái hấp thu Na ở ống lượn gần bị kích thích bởi sự thay đổi lực Starling (nghĩa là nồng độ protein huyết tương tăng) ở tuần hoàn xung quanh ống thận và bởi các thần kinh giao cảm phân bố trực tiếp ở đoạn ống lượn gần. Sự tái hấp thu ở ống lượn xa được tăng lên bởi aldosteron, chất này được tăng bài tiết do đáp ứng đối với kích thích tuyến thượng thận nhờ angiotensin. Sự bành trướng khối lượng sẽ dẫn đến những biến đổi ngược lại trong huyết động ở thận và trong các cơ chế điều hòa khác nhau của sự vận chuyển ống thận. Ngoài ra, một hoặc nhiều hocmon bài Na niệu (natriuretic hormones) được bài tiết do đáp ứng với lượng dịch ngoài tế bào tăng lên. Tính chất và vai trò của nó còn chưa được xác định rõ ràng như aldosteron. Những peptid trong tâm nhĩ có thể làm tăng bài tiết Na một cách cấp diễn bằng các cơ chế huyết động và ống thận. Có một vài bằng chứng về các hormon bài natri niệu, hormon này làm giảm vận chuyển muối ống thận bằng cách ức chế Na-K adenosin triphosphataza (ATPase). Prostaglandin làm giảm tái hấp thu Na ở đoạn xa của nephron. Rõ ràng là cần phải xác định các cơ chế điều hòa khác,tính phong phú của các cơ chế kiểm soát đã ngăn ngừa được các bất thường của bất kỳ một cơ chế đơn độc nào làm biến đổi quá mức điều hòa bài tiết Na. Ví dụ bài tiết aldosteron tăng chỉ đưa đến một sự ứ đọng Na nhất thời và hạn chế. Vì sự tích lũy Na ban đầu sẽ kích thích các yếu tố bài Na niệu như tăng lọc cầu thận và làm giảm tái hấp thu Na ở ống lượn gần. Hầu hết Na trong cơ thể (trừ 2 đến 5% trong tế bào) ở dịch ngoài tế bào (gần 40% Na toàn phần trong cơ thể ở xương, nhưng phần này không tham gia đáng kể vào các quá trình sinh lý).

Không kể những khác biệt ít ỏi về nồng độ do hiệu quả cân bằng Gibbs-Donnan của protein huyết thanh, các thành phần các chất điện phân của huyết tương và dịch gian bào chủ yếu bằng nhau. Do đó các thành phần điện phân của huyết tương có thể đại diện cho toàn bộ dịch ngoài tế bào.

Khối lượng toàn thể dịch ngoài tế bào chiếm gần 20% trọng lượng cơ thể, trong đó 5% là huyết tương và 15% là dịch gian bào. Như vậy một người nặng 70kg với nồng độ Na huyết tương là 140 meq/l, có hàm lượng Na ở dịch ngoài tế bào là gần 2000 meq. Khối lượng dịch trong tế bào lớn gấp 2 lần dịch ngoài tế bào, nghĩa là gần 40% trọng lượng cơ thể. Tuy nhiên vì nồng độ Na của dịch trong tế bào dưới 5 meq/l, nên hàm lượng Na toàn phần trong tế bào chỉ có 100-150 meq. Sự phân bố bất đối xứng về Na qua màng tế bào được duy trì nhờ sử dụng phần lớn năng lượng sinh ra từ chuyển hóa tế bào, năng lượng này đòi hỏi để bơm Na ra ngoài tế bào chống lại mức chênh điện- hóa của chúng. Tất cả các chất điện phân chính đều được phân bố 1 cách bất đối xứng qua màng tế bào. Các chất điện phân chính của dịch ngoài tế bào là Na, Cl và HCO_3, của dịch trong tế bào là K, Mg, Ca và các ion hữu cơ bao gồm protein.

Vì muối Na chiếm hơn 90% nồng độ thẩm thấu của dịch ngoài tế bào, nên những biến đổi nồng độ Na huyết tương cũng luôn luôn phản ánh những biến đổi tương ứng nồng độ thẩm thấu của huyết tương, ngoại trừ do tích lũy các chất hòa tan khác trong huyết tương sẽ được đề cập tới sau này. Mặc dầu thành phần các chất điện phân của dịch trong và ngoài tế bào khác nhau một cách rõ rệt song chúng luôn luôn cân bằng về mặt thẩm thấu, vì nước đi qua màng tế bào một cách nhanh chóng để làm mất đi sự khác biệt thẩm thấu. Do đó, mặc dầu Na bị giữ chủ yếu ở dịch ngoài tế bào, song nồng độ Na trong huyết tương vẫn là một chỉ số không những cho mối tương quan giữa Na và nước trong dịch ngoài tế bào mà còn chỉ mối tương quan giữa các chất hòa tan trong cơ thể và khối lượng nước toàn phần của cơ thể. Một ví dụ là hiệu quả của sự di chuyển Na từ dịch ngoài tế bào và trong tế bào mà không có sự thay đổi các chất hòa tan toàn phần trong cơ thể. Sự di chuyển Na vào trong tế bào không gây ra giảm Na máu, vì nước sẽ được di chuyển cùng Na vào trong tế bào. Mặt khác, một sự giảm tiên phát trong nồng độ các chất hòa tan có hoạt tính thẩm thấu trong tế bào sẽ làm giảm các chất hòa tan toàn phần trong cơ thể, mặc dầu không có sự thay đổi Na và nước toàn phần trong cơ thể; tình trạng giảm Na máu xảy ra do sự di chuyển nước từ trong tế bào ra ngoài tế bào.

Một cơ chế rất hữu hiệu bao gồm hạ khâu não, tuyến yên thần kinh, và thận điều hòa nồng độ thẩm

thấu huyết tương. Những biến đổi 2% hoặc ít hơn nồng độ thẩm thấu huyết tương có thể được phát hiện nhờ các thụ thể thẩm thấu (osmoreceptors) ở hạ khẩu não. Những sự tăng nhẹ thẩm thấu sẽ kích thích bài tiết hormon chống bài niệu (ADH) từ tuyến yên thần kinh, còn giảm sẽ ức chế bài tiết ADH. Nồng độ thẩm thấu bình thường của huyết tương vào khoảng 280-300 mosmol/kg nước, mức độ chính xác được xác định bởi các "thiết bị" (set) thụ thể thẩm thấu ở hạ khẩu não trong từng cá thể. Khi ADH bài tiết tối đa, khối lượng nước tiểu khoảng 500ml/ngày và nồng độ thẩm thấu nước tiểu sẽ là 800 - 1400 mosmol/kg. Khi không có ADH thì nồng độ thẩm thấu nước tiểu ở mức tối thiểu từ 40 - 80 mosmol/kg và sự bài niệu tối đa đạt tới 15-20l/ngày hoặc hơn. Khả năng của hệ thống thụ thể-tác động này đủ để duy trì nồng độ thẩm thấu huyết tương trong một giới hạn hẹp mặc dầu có sự thay đổi lớn nồng độ và khối lượng dịch trong khẩu phần.

Sự bài tiết ADH cũng được điều hòa bởi thay đổi khối lượng dịch ngoài tế bào. Nếu bài tiết giảm 10% hoặc hơn sẽ có thể gây ra giải phóng ADH ngay cả khi không có biến đổi độ thẩm thấu của huyết tương. Nếu khối lượng thu nhỏ lại nhiều thì sự kích thích qua khối lượng đối với ADH có thể gạt các tín hiệu do thẩm thấu sang một bên và gây ra ứ đọng nước mặc dầu dịch thể bị pha loãng dần dần. Ngược lại sự bành trướng khối lượng dịch ngoài tế bào sẽ ức chế giải phóng ADH ngay cả khi dịch thể là ưu trương.

Hàm lượng Na toàn phần của cơ thể được xác định bởi cơ chế điều hòa Na của thận đã được trình bày trước đây. Tuy vậy, yếu tố quyết định chính của nồng độ Na huyết tương là chuyển hóa nước hơn hơn là hàm lượng Na toàn phần trong cơ thể. Nếu lượng Na được ăn quá nhiều, nó sẽ bị giữ lại và chỉ gây tình trạng tăng Na máu nhất thời mà thôi. Lượng nước uống sẽ tăng lên vì khát và lượng dịch vào bị giữ lại vì tăng Na máu (tăng nồng độ thẩm thấu) sẽ kích thích sự bài tiết ADH. Khối lượng ngoài tế bào được bành trướng, không phải do tăng Na máu, sẽ là kết quả cuối cùng. Ngược lại nếu hệ thống điều hòa thẩm thấu đang hoạt động bình thường, sự mất 1 số lượng Na vừa phải mà không có nước, sẽ làm giảm thường xuyên nồng độ Na huyết tương. Sự giảm ban đầu này sẽ làm ngừng bài tiết ADH và bài niệu nước sẽ xảy ra sau đó. Chung cục là sự thu nhỏ khối lượng ngoài tế bào, còn nồng độ Na huyết tương được hồi phục bình thường. Tiếp đó những thay đổi hàm lượng Na toàn phần có xu hướng gây ra những thay đổi khối lượng ngoài tế bào. Trong ý nghĩa này, hàm lượng Na của dịch ngoài tế bào quyết định khối lượng dịch ngoài tế bào. Mặt khác những biến đổi nồng độ Na huyết tương lại phản ánh sự điều hòa bài tiết nước đã bị biến đổi mà không chỉ thay đổi đơn độc hàm lượng Na toàn phần trong cơ thể mà thôi. Về phương diện lâm sàng, nồng độ Na huyết tương bản thân nó không cho thông tin về số lượng Na hiện có trong cơ thể. Hàm lượng Na toàn phần của cơ thể được xác định bởi khối lượng dịch ngoài tế bào cũng như bởi nồng độ Na của dịch ngoài tế bào. Khối lượng dịch ngoài tế bào thường là yếu tố quyết định vì những thay đổi khối lượng có xu hướng tương đối lớn hơn những thay đổi nồng độ Na. Nồng độ Na huyết tương phản ánh tỷ lệ tương đối giữa Na và nước (chính xác hơn, của các chất hòa tan toàn phần trong cơ thể và nước), chứ không phải khối lượng tuyệt đối Na trong cơ thể. Cả giảm hoặc tăng Na trong máu đều có thể xảy ra khi hàm lượng Na toàn phần của cơ thể giảm, bình thường hoặc tăng.

CÁC RỐI LOẠN LÂM SÀNG Thiếu hoặc thừa Na và nước xảy ra trong rất nhiều tình huống lâm sàng. Các biểu hiện của bệnh chính có thể làm lu mờ các bệnh cảnh lâm sàng của các rối loạn nước và điện giải. Về lý thuyết, các rối loạn chuyển hóa Na và nước có thể được phân thành 4 loại, phản ánh tình trạng thừa hoặc thiếu hụt tiên phát nước hoặc Na. Trong thực tế, những rối loạn riêng biệt như thế thường ít gặp. Tình trạng thừa Na tiên phát sẽ dẫn đến phù, nhưng thường không được xem như 1 rối loạn điện giải, mà là bệnh cảnh của bệnh chính như suy tim, xơ gan, hoặc hội chứng thận hư. Những thiếu hụt Na tiên phát hầu như luôn luôn kèm theo tình trạng kiệt nước, đưa đến 1 hội chứng lâm sàng của mất nước ngoài tế bào. Tình trạng thừa nước đơn thuần hoặc mất cân đối sẽ gây ra giảm Na máu, còn tình trạng mất nước tuyệt đối hoặc tương đối sẽ đưa đến tăng Na máu.

Bảng 41.1 trình bày 1 bảng phân loại theo thực hành lâm sàng các rối loạn chuyển hóa nước và Na.

MẤT KHỐI LƯỢNG DỊCH Những thiếu hụt phối hợp Na và nước thường gặp hơn là những thiếu hụt riêng rẽ từng thứ.

Mặc dầu thuật ngữ *mất nước* (dehydration) thường dùng chỉ các tình trạng thiếu hụt phối hợp song việc

dùng thuật ngữ này thường mơ hồ. Thuật ngữ mất nước cần được dùng để mô tả tình trạng kiệt nước tương đối đơn thuần dẫn đến tăng Na máu; thuật ngữ *mất khối lượng dịch* (volume depletion) hoặc 1 số thuật ngữ tương tự được sử dụng cho tình trạng thiếu hụt kết hợp.

Bệnh sinh. Như đã ghi nhận trước đây, bản thân việc loại trừ Na khỏi khẩu phần sẽ không gây ra sự thiếu hụt Na khi chức năng thận bình thường, vì sự bài tiết Na niệu sẽ nhanh chóng giảm xuống ở mức rất thấp. Do đó việc thiếu hụt Na luôn luôn do mất ngoài thận hoặc do mất qua thận một cách bất thường.

DẠ DÀY RUỘT Nguyên nhân thường gặp nhất của sự mất khối lượng dịch là mất một phần quan trọng dịch tiết của đường dạ dày ruột bình thường 8-10l/ngày. Vì dịch tiết chính chứa đựng một số lượng lớn ion K^+, H^+ hoặc HCO_3^-; nên thiếu hụt khối lượng do mất dịch dạ dày ruột thường phối hợp với thiếu hụt K^+ và tình trạng nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm.

Mất khối lượng dịch quan trọng có thể được gây ra do ứ trệ dịch tại 1 đoạn dạ dày ruột bị tắc hoặc tại ổ phúc mạc khi viêm phúc mạc. Sự tái tích lũy nhanh chóng dịch cổ trướng sau khi chọc hút có thể gây ra giảm khối lượng máu tuần hoàn.

Bảng 41.1. Các rối loạn chuyển hóa nước và Na

I. Thiếu hụt phối hợp nước và Na (mất khối lượng)
  A. Mất ngoài thận
    1. Đường dạ dầy ruột (nôn, ỉa chảy, hút dịch dạ dày ruột, lỗ rò)
    2. Ứ trệ dịch ở ổ bụng (viêm phúc mạc, tái tích tụ nhanh dịch cổ trướng)
    3. Qua da (vã mồ hôi, bỏng)
  B. Mất qua thận
    1. Bệnh thận (suy thận mạn, bệnh ống thận gây mất muối, giai đoạn đa niệu trong suy thận cấp, sau tắc)
    2. Dùng quá nhiều thuốc lợi niệu
    3. Lợi niệu thẩm thấu (đường niệu do đái đường)
    4. Thiếu hụt corticoid khoáng (bệnh Addison, thiếu aldosteron)

II. Giảm Na máu
  A. Phối hợp với thiếu hụt khối lượng (xem các nguyên nhân ở trên)
  B. Phối hợp với thừa dịch ngoài tế bào và phù
  C. Phối hợp với khối lượng dịch ngoài tế bào bình thường hoặc tăng nhẹ (không phù)
    1. Suy thận cấp và mạn
    2. Hư biến tạm thời bài tiết nước (do đau, thuốc, xúc cảm)
    3. Hội chứng bài tiết không thích đáng hormon kháng lợi tiểu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)
    4. Uống quá nhiều
    5. Nội tiết (thiếu hụt glucocorticoid, thiểu năng giáp)
    6. Vô căn ("sick cell syndrome" : "hội chứng tế bào bệnh")
  D. Không có tình trạng nhược trương của huyết tương
    1. Thẩm thấu (tăng đường huyết, manitol)
    2. Giả tạo (tăng lipid máu, tăng protein máu, nhầm lẫn xét nghiệm)

III. Tăng natri máu
  A. Do mất nước đơn thuần
    1. Ngoài thận
      a. Da (mất nước vô hình)
      b. Phổi
    2. Thận
      a. Dái tháo nhạt (trung ương và do thận)
    3. Rối loạn chức năng hạ khâu não
  B. Do mất nước kết hợp mất muối
    1. Ngoài thận: a. mồ hôi
    2. Thận: a. Bài niệu thẩm thấu (đường niệu, urê)
  C. Do nhận Na vào cơ thể
    a. Cho quá thừa Na
    b. Cường năng thượng thận (hội chứng Cushing, cường aldosteron)

DA Nồng độ Na trong mồ hôi dao động từ 5-50 meq trong 1 lít, nồng độ Na tăng lên cùng với tăng

tiết mồ hôi và khi thiểu năng thượng thận. Vì mồ hôi luôn luôn là 1 dung dịch nhược trương, nên vã mồ hôi sẽ đưa đến mất nước nhiều hơn mất Na. Trong bỏng, tổn thương mao mạch có thể đưa đến ứ trệ (sequestration) một lượng lớn Na và nước trong da bị tổn thương.

THẬN Mất Na và nước một cách bất thường qua nước tiểu có thể xảy ra trong bệnh thận cấp tính hoặc mạn tính. Trong giai đoạn bài niệu của *suy thận cấp*, nồng độ Na niệu có xu hướng cao (50 đến 100 meq/l), do đó có thể gây ra thiếu hụt cả Na lẫn nước nghiêm trọng ít khi tồn tại quá vài ngày đầu.

Điều quan trọng là phải phân biệt giữa bài tiết tăng lên (để loại trừ dư thừa Na trong giai đoạn thiểu niệu) với mất Na và nước thực sự do ống thận, sự mất này làm kiệt quệ khối lượng ngoài tế bào. Chỉ có nguyên nhân sau này mới đòi hỏi điều trị thay thế. Tình trạng mất nước và muối do tổn thương ống thận cũng có thể xảy ra ngay sau khi điều trị tắc đường tiết niệu kéo dài. Mặc dầu bài niệu sau khi tắc như thế có thể nặng, nhưng nó ít khi kéo dài nhiều ngày hơn các hiện tượng lâm sàng quan trọng.

Các bệnh nhân *suy thận mạn* có khả năng làm giảm bài tiết Na và nước bị hạn chế khi đáp ứng với tình trạng ăn uống bị giảm. Họ sẽ trở thành thiếu hụt khối lượng nếu ăn uống giảm sút do chán ăn, nôn và buồn nôn, đặc trưng của tình trạng tăng urê huyết hoặc do hướng dẫn của thày thuốc. Sự thiếu hụt lớn có thể phát triển dần dần trong nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Một "vòng luẩn quẩn không dứt" ("a self - perpetuating cycle")có thể dẫn đến thiếu hụt khối lượng, mà thiếu hụt này lại có khuynh hướng làm tổn hại chức năng thận. Bệnh thận gây mất muối nặng, nghĩa là cân bằng Na âm khi khẩu phần Na vẫn bình thường, là hiếm gặp. Nó xảy ra ở những bệnh nhân bị các bệnh ống thận - tổ chức kẽ, đặc biệt là bệnh kén tủy thận (medullary cystic disease).

Tình trạng thiếu hụt Na do thận khi chức năng thận bình thường xảy ra trong 3 tình huống lâm sàng. Có lẽ tình huống hay gặp nhất là thiếu hụt Na do sử dụng liên tục các *thuốc lợi niệu* mạnh cho bệnh nhân sau khi đã hết phù hoặc cho những bệnh nhân mà tình trạng phù của họ bị biệt lập (sequestered) và không có thể huy động được. Ví dụ như điều trị thử những người bị xơ gan cổ trướng có thể gây ra thiếu hụt khối lượng dịch ngoài tế bào nói chung hơn là huy động dịch cổ trướng. Tình trạng *lợi niệu thẩm thấu bắt buộc* cũng có thể làm hao hụt Na và nước mặc dầu chức năng thận bình thường, 1 thí dụ lâm sàng thường gặp nhất là glucose niệu đáng kể trong bệnh đái tháo đường. Dùng các thuốc lợi niệu thẩm thấu như manitol là 1 nguyên nhân thường gặp do thầy thuốc gây ra. Thiếu hụt khối lượng ở những bệnh nhân dùng chế độ ăn giàu protein qua đường miệng hoặc tĩnh mạch có thể gây ra bài niệu thẩm thấu vì urê được sinh ra nhiều bởi chuyển hóa protein. Cuối cùng sự hao hụt Na do thận mà chức năng thận bình thường, xảy ra trong bệnh Addison và thiếu aldosteron do *thiếu hụt corticoid khoáng*.

Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán

Nguyên nhân mất khối lượng dịch thường được nghĩ đến qua bệnh sử đưa muối và nước vào cơ thể không thích hợp, cùng với nôn, ỉa chảy hoặc vã nhiều mồ hôi, triệu chứng của bệnh đái tháo đường không được theo dõi, hoặc 1 bệnh thận hoặc thượng thận. Những phát hiện chủ yếu khi khám thực thể là những phát hiện về mất khối lượng dịch ngoài tế bào và huyết tương. Đàn hồi da giảm thường có ở những bệnh nhân bị giảm khối lượng dịch đáng kể, nhưng khó đánh giá ở người già. Về lâm sàng có thể xác định bằng cách dùng ngón tay véo da, thấy da chậm trở về bình thường. Nên chọn chỗ da bình thường không có nếp nhăn và độ dày lớp mỡ dưới da ít thay đổi, ví dụ ở vùng trước xương ức, để thực hiện nghiệm pháp này. Niêm mạc miệng có thể khô và tiết mồ hôi ở nách giảm. Những dấu hiệu này ít có giá trị chẩn đoán so với dấu hiệu giảm độ chun giãn da. Nếu mất khối lượng dịch vừa, huyết áp thường bình thường khi bệnh nhân nằm, mặc dầu có mạch nhanh. Hạ huyết áp do tư thế, tức là tụt tối thiểu 5-10mm Hg khi ngồi hoặc đứng, cũng thường gặp. Nếu mất khối lượng dịch lớn hơn thì ngay khi nằm huyết áp cũng giảm và tình trạng sốc thật sự có thể xảy ra.

Bệnh nhân giảm khối lượng vừa hay nặng thường lơ mơ, ngủ gà, yếu mệt, thờ ơ. Những bệnh nhân như thế thường đái ít, ngay cả khi huyết áp bình thường ở tư thế nằm. Tuy nhiên, sự bài niệu thẩm thấu xảy ra như khi tăng đường huyết, có xu hướng ngăn ngừa thiểu niệu, mặc dầu khối lượng tuần hoàn giảm.

XÉT NGHIỆM Tỷ lệ thể tích huyết cầu và nồng độ protein huyết tương tăng, nhưng những trị số trong giới hạn bình thường có thể lý giải được nếu như biết các trị số trước đó. Nồng độ Na huyết

tương có thể giảm, bình thường hoặc tăng, tùy theo tỷ lệ giữa mất nước với Na. Nồng độ urê hoặc creatinin huyết tương thường tăng, vì mức lọc cầu thận giảm (tăng nitơ máu trước thận). Nồng độ Na niệu có thể có giá trị để phân biệt nguồn gốc mất Na ngoài thận và tại thận; nếu nguyên nhân qua hỏi bệnh sử không rõ ràng. Mất ngoài thận, thì nồng độ Na niệu dưới 10 meq/l; nồng độ lớn hơn 20 meq/l nếu thận hoặc tuyến thượng thận bị hư biến.

Tuy nhiên Na niệu về sau có thể giảm xuống thấp dưới mức này, ngay cả ở bệnh nhân mất muối qua thận nếu sự tiêu hao Na trở nên nặng.

Điều trị Những biểu hiện lâm sàng chính của mất khối lượng dịch là do giảm khối lượng huyết tương và dịch gian bào. Vì chưa có biện pháp lâm sàng thích hợp để đánh giá khối lượng này nên hiệu quả điều trị cần được xác định bằng cách theo dõi các biến đổi lâm sàng như huyết áp, lượng bài niệu và độ chun giãn da. Mất nước và Na vừa phải thường có thể điều chỉnh bằng cách cho bệnh nhân uống tăng lên. Mất nước nặng đòi hỏi phải tiêm truyền tĩnh mạch. Dung dịch muối đẳng trương (0,85%) là dịch truyền được chọn cho các bệnh nhân mà nồng độ Na máu gần bình thường. Số lượng dịch truyền có thể được xác định qua hỏi bệnh sử trước đó và mức độ nặng của các dấu hiệu thực thể của mất nước ngoài tế bào. Những bệnh nhân mất nước trung bình thường cần được bù 2-3 lít dung dịch muối, còn bệnh nhân mất nước nặng đòi hỏi 1 lượng lớn hơn. Để điều chỉnh các biến đổi bất thường của các chất điện phân khác có thể thay đổi thành phần dịch truyền, như có thể thay thế một phần dung dịch muối bằng dung dịch bicarbonat cho bệnh nhân mất nước và nhiễm toan, hoặc có thể cho thêm kali cho các bệnh nhân bị mất K. Trong việc xác định lượng dịch toàn bộ để truyền, cần tính thêm lượng nước tiếp tục mất. Tuy nhiên không thể tính một cách chính xác khối lượng dịch, cần phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận để tránh quá tải nước và suy tim.

GIẢM NATRI HUYẾT

Sinh lý bệnh Giảm Na huyết chứng tỏ dịch thể bị pha loãng do quá thừa nước so với tổng lượng dịch. Giảm Na huyết không tương đương với mất Na. Mất Na chỉ là một trong những tình trạng lâm sàng trong đó giảm Na huyết có thể xảy ra (xem bảng 41-1).

Đa số giảm Na huyết do khả năng pha loãng nước tiểu bị khiếm khuyết. Đáp ứng bình thường đối với sự pha loãng dịch thể là bài tiết nước để điều chỉnh tình trạng giảm thẩm thấu. Sự bài tiết nước (water diuresis) bình thường đòi hỏi 3 yếu tố: (1) Bài tiết ADH phải bị ức chế. (2) Có đầy đủ Na và nước đi tới chỗ pha loãng của nephron ở nhánh lên của quai Henle và ống lượn xa. (3) Các phần này của nephron cần hoạt động bình thường, tái hấp thu Na trong khi vẫn giữ không thấm nước.

Cả 3 loại cơ chế này có thể gây ra sự bài tiết nước khiếm khuyết ở các bệnh nhân giảm Na huyết. (1) Bài tiết ADH có thể tiếp tục một cách "không thích hợp" mặc dầu dịch ngoài tế bào nhược trương, mà bình thường làm ngừng bài tiết hormon này. Điều này có thể do giải phóng ADH không được điều hòa bởi khối u hoặc những kích thích không thẩm thấu đối với sự bài tiết ADH. Những kích thích này bao gồm mất khối lượng dịch và các yếu tố thần kinh như đau và xúc động. (2) Na thiếu hụt có thể đến được chỗ pha loãng để cho phép tạo nên một khối lượng thích hợp nước tiểu pha loãng. Sự cung cấp không thích hợp của dịch ống thận tới đoạn ống lượn xa có thể do lượng lọc cầu thận giảm và / hoặc tái hấp thu ở ống lượn xa tăng. Ngay cả khi không có ADH, đoạn ống lượn xa vẫn không thấm nước, một lượng nhỏ nước tiếp tục rò rỉ từ dịch ống thận nhược trương vào trong phần vỏ đẳng trương và dịch kẽ ưu trương ở phần tủy. Khối lượng dịch rò rỉ trở lại theo cơ chế này trở nên một phần quan trọng của khối lượng nước tiểu pha loãng đã được tạo nên, vì quá trình pha loãng bị hạn chế dần dần bởi cung cấp tiếp tục giảm. Do đó nồng độ thẩm thấu nước tiểu dần dần tăng lên. Trong một vài tình huống, cơ chế này có thể gây ra bài tiết nước tiểu ưu trương so với huyết tương, mặc dầu không có ADH. (3) Sự vận chuyển Na ở đoạn pha loãng có thể bị khiếm khuyết, hoặc tính thẩm thấu nước có thể quá mức ở đây ngay cả khi không có ADH. Một trong 3 yếu tố này có thể giải thích phần lớn các loại giảm Na huyết được mô tả dưới đây.

Các loại giảm Natri huyết (Bảng 41-1). Ở các bệnh nhân *mất khối lượng dịch*, sự phân bố Na và nước tới đoạn pha loãng của nephron bị giảm vì lọc cầu thận bị giảm, tái hấp thu của ống lượn gần tăng hoặc cả hai. Sự tiết chế ADH được kích thích bởi giảm khối lượng. Những biến đổi này trong chức năng thận và sự bài tiết hormon sẽ hạn chế bài xuất nước trong khi mất khối lượng dịch ngoài tế bào.

Giảm Na huyết bản thân nó thường ít có ý nghĩa lâm sàng trong mất khối lượng dịch. Đặc điểm chính là những đặc điểm của giảm khối lượng dịch ngoài tế bào đã được mô tả ở trên. Giảm nồng độ Na huyết tương quá 10-15 mcq/l là hiếm gặp khi không có giảm rõ rệt độ chun giãn da, hạ huyết áp tư thế hoặc lúc nằm và tăng urê huyết nhẹ. Việc điều trị cần hướng về điều chỉnh thiếu hụt khối lượng. Bệnh nhân có nồng độ Na huyết tương <125 meq/l, cần cho một ít dung dịch muối ưu trương.

Trong *tình trạng phù* như suy tim, xơ gan và hội chứng thận hư, giảm Na huyết xuất hiện một cách nghịch lý do các cơ chế tương tự như các cơ chế gây giảm Na huyết ở các bệnh nhân bị mất khối lượng dịch. Mặc dầu khối lượng huyết tương hoặc dịch ngoài tế bào bình thường hoặc tăng ở đa số bệnh nhân phù, song người ta cho rằng khối lượng "hiệu dụng" ("effective volume") bị giảm vì cung lượng tim giảm hoặc ứ trệ nước ở ngoài vòng tuần hoàn trung ương. Khối lượng "hiệu dụng" giảm sẽ đưa đến phân phối Na và nước tới phần pha loãng của nephron bị giảm, vì lọc cầu thận giảm, tái hấp thu ống lượn gần tăng hoặc cả hai. Sự bài tiết ADH thông qua tác động của khối lượng cũng được phát động trong những điều kiện này. Ở một số bệnh nhân phù, giảm natri máu thực sự có thể là một cơ chế bổ trợ (xem phần dưới). Khi phù tần suất và mức độ nặng của giảm natri máu, trong một chừng mực nhất định, tương quan với mức độ phù và độ nặng của bệnh chính. Giảm natri máu thường gặp ở những bệnh nhân trong giai đoạn bệnh tiến triển nặng, trừ phi có sự hạn chế uống nước. Bản thân giảm natri thường ít có ý nghĩa lâm sàng. Bệnh cảnh nổi bật là bệnh cảnh của bệnh chính. Tuy vậy, giảm natri máu triệu chứng cũng có thể xảy ra, thường gặp nhất là do điều trị thuốc lợi niệu mạnh hoặc do uống hoặc truyền quá nhiều dịch loãng.

Giảm natri máu cùng với phù đáp ứng với việc điều trị hữu hiệu bệnh chính. Giảm natri máu vừa phải không tiến triển ở những bệnh nhân phù thường không gây triệu chứng gì. Cố điều trị nó bằng kiêng uống gây khát và khó chịu mà không cải thiện được tình trạng lâm sàng hoặc kéo dài sự sống. Có thể cần hạn chế uống ở những bệnh nhân bị giảm natri máu nặng và tiến triển nhất là trong khi điều trị bằng thuốc lợi niệu mạnh. Tuy nhiên, hạn chế vừa phải trong khoảng 1000 đến 1500 ml/ngày thường là đủ để tránh giảm natri máu tiến triển. Hạn chế ở mức nghiêm ngặt hơn chỉ được chỉ định khi việc theo dõi lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu cho phép. Vì người phù có tổng lượng natri ngoại bào dư thừa nên không được đưa dung dịch muối ưu trương vào cơ thể trừ những trường hợp hiếm gặp có những biểu hiện lâm sàng giảm natri máu cực nặng như hôn mê, co giật đòi hỏi điều trị cấp cứu. Trong những trường hợp như vậy, cần cho furosemid đồng thời để tránh bành trướng quá mức khoang ngoại bào. Lọc máu cũng có thể được dùng để điều trị giảm natri máu nặng mà không kèm theo tăng khối lượng ở những bệnh nhân phù.

Nhiều yếu tố góp phần gây nên hạ natri máu do điều trị bằng *thuốc lợi niệu*. Mất muối có thể gây ra mất khối lượng làm hạn chế đào thải nước qua các cơ chế đã tả ở trên. Furosemid, acid etacrinic và các thiazid ức chế tái hấp thu muối tại đoạn hòa loãng của cầu thận và vì vậy hạn chế trực tiếp sự đào thải nước. Các thiazid hình như hay gây hạ natri máu nhất có lẽ do chúng ngăn cản sản xuất nước tiểu nhược trương, bằng cách ức chế tái hấp thu natri tại ống lượn xa, nhưng không như các thuốc lợi niệu tác động vào quai Henle, các thiazid không hạn chế nồng độ nước tiểu hay giữ nước bằng cách ngăn cản vận chuyển muối tại quai Henle. Hơn nữa, mất kali do các thuốc lợi niệu cũng góp phần làm hạ natri máu theo những cơ chế chưa được xác định chắc chắn. Hạ natri máu do điều trị bằng thuốc lợi niệu hay gặp nhưng mức độ thường nhẹ. Tuy nhiên, hạ natri máu vừa hoặc nặng cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc lợi niệu đồng thời cũng uống một lượng lớn nước hoặc các dịch nhược trương khác. Giảm natri máu tiến triển là một biến chứng nặng ở những bệnh nhân mà bệnh chính của họ đã có xu hướng làm hạ natri máu và liều lượng thuốc lợi niệu cho quá cao. Điều trị hạ natri máu do thuốc lợi niệu gồm hạn chế nước và bồi phụ lượng kali bị thiếu hụt.

Giảm natri máu có thể do *bài xuất nước* bị giảm mà không kết hợp với thừa hay thiếu muối thực sự nào cả. Trong trường hợp này có sự tăng khối lượng ngoại bào nhẹ. Vì lượng nước thừa được phân bố trong cả dịch nội lẫn ngoại bào theo tỷ lệ bình thường của nó nên chỉ một phần ba nước thừa ở lại trong khoang ngoại bào. Các bệnh nhân *thiểu niệu* bị giảm natri máu nếu khối lượng dịch uống hoặc truyền không hạn chế đúng mức. Khả năng đào thải khối lượng bình thường nước tiểu loãng bị giảm dần

trong *suy thận mạn* tiến triển. Sự điều chỉnh lượng nước uống vào bằng cảm giác khát tránh được giảm natri máu do hòa loãng. Tuy vậy, giảm natri máu vẫn bị thúc đẩy do lượng dịch đưa vào tăng lên (ví dụ: nếu bệnh nhân được chỉ định bắt buộc dùng các dịch).

Vì khả năng điều hòa đào thải muối cũng bị hạn chế trong suy thận mạn nên ở nhiều bệnh nhân, giảm natri máu kết hợp với phù hoặc mất muối. Ở những bệnh nhân chức năng thận bình thường, sự đào thải nước có thể bị hạn chế tạm thời do ADH bài tiết ra dưới tác dụng của những kích thích thần kinh như đau hoặc các thuốc gây ngủ. Sau phẫu thuật, các yếu tố này cùng việc uống một lượng lớn dịch có thể gây hạ natri máu. Nguyên nhân giảm natri máu thường rõ ràng qua bệnh cảnh lâm sàng và xem xét kỹ lượng dịch đưa vào cũng như lượng dịch thải ra. Loại giảm natri máu này được điều trị bằng cách hạn chế nước. Chỉ khi có các triệu chứng nặng mới cần truyền dịch muối ưu trương.

Giảm natri máu ở những bệnh nhân bị *hội chứng* bài tiết *hormon chống bài niệu* (ADH) *bất hợp lý* mạn tính (SIADH) chủ yếu là do giữ nước nhưng mất natri tiếp tục qua nước tiểu cũng góp phần gây nên tình trạng cân bằng natri bị thiếu hụt nhẹ. Mất natri qua thận có liên quan tới thừa nước kín đáo vì tình trạng này có thể tránh được bằng hạn chế lượng dịch đưa vào. Các cơ chế mà sự thừa nước ngoài tế bào làm tăng bài xuất natri đã được bàn luận ở phần trên. Về mặt lâm sàng, SIADH được xác định bằng một nhóm các nét đặc trưng độc đáo: (1) Nồng độ thẩm thấu nước tiểu không bị loãng tối đa ngay cả khi có sự giảm natri máu rõ rệt do quá tải nước. (2) Urê và creatinin huyết tương bình thường hoặc thấp chứng tỏ mức lọc cầu thận vẫn bình thường hoặc tăng (sự tạo nước tiểu ưu trương là chứng cớ phỏng đoán bài tiết ADH nếu mức lọc cầu thận bình thường). (3) Trong quá trình dịch quá tải (thậm chí là dịch muối) sự giảm natri máu vẫn tăng lên do giữ nước và mất natri qua nước tiểu. Cần ghi nhận rằng mất natri khi thừa khối lượng là không đáng kể hoặc thậm chí không mất ở những bệnh nhân giảm natri máu cực kỳ nặng. (4) Trong khi hạn chế lượng dịch vào, sự giảm natri máu và mất natri qua nước tiểu được sửa chữa. Sự đáp ứng này có giá trị ở một số bệnh nhân mà nguyên nhân giảm natri máu khó phân biệt là do hội chứng bài tiết ADH không phù hợp mạn tính (SIADH) hay do mất khối lượng nhẹ. Acid uric huyết tương cũng có giá trị để phân biệt nguyên nhân này. Vì sự bài xuất acid uric có xu hướng biến đổi theo khối lượng dịch ngoại bào "hữu hiệu", nên tăng acid uric máu hay gặp trong mất khối lượng, trong khi giảm acid uric máu thường gặp trong hội chứng bài tiết ADH không phù hợp mạn tính.

Hội chứng trên (SIADH) thường thấy ở những bệnh nhân ung thư tế bào to (oat cell carcimoma) ở phổi nhưng cũng đã được mô tả ở những người bị các loại *ung thư* khác nhau. Ở một số người nói trên, u bài tiết ra ADH hoặc những chất có các hoạt tính sinh học tương tự (xem thêm ở chương 323). Hội chứng trên cũng được thông báo là gặp cả ở những người bị những bệnh khác nhau của *hệ thần kinh trung ương*, kể cả viêm màng não, viêm não, các khối u, chấn thương, tai biến mạch máu não hay tăng pocphyrin máu. Người ta cho là trong những trường hợp này ADH được bài tiết để đáp ứng với kích thích trực tiếp lên các cơ quan thụ cảm thẩm thấu vùng hạ khâu não. Bên cạch các u, *các bệnh nhiễm trùng* khác nhau *ở phổi* cũng có kèm hội chứng SIADH này.

Các tác nhân dược lý gây SIADH bao gồm: (1) các thuốc điều trị đái đường dạng uống như chlopropamid và tolbutamid, (2) các chất chống ung thư và ức chế miễn dịch như vincristin và cyclophosphamid, (3) các thuốc hưng thần như haloperidol, thioridazin, carbamazepin và amitriptylin và (4) clofibrat. Các chất này thể hiện tác dụng chống lợi niệu bằng cách tăng hiệu lực hoạt động tại ống thận của một lượng nhỏ ADH hoặc kích thích bài tiết ADH một cách không phù hợp.

Giảm natri máu do SIADH đáp ứng với việc hạn chế lượng dịch vào. Việc hạn chế trong khoảng 1000 ml đến 1200 ml mỗi ngày là vừa. Một số bệnh nhân vẫn có triệu chứng dù đã hạn chế lượng dịch vào có thể được điều trị bằng cách tăng bài xuất nước. Cách điều trị nầy được thực hiện bằng cách tăng bài xuất chất hòa tan (ăn một chế độ giàu protein, nhiều muối hoặc uống urê) hoặc chống ADH bằng thuốc như demeclocyclin hoặc lithium. Có thể cần liệu pháp khởi đầu bằng truyền dịch muối ưu trương ở một số ít bệnh nhân bị giảm natri máu nặng. Dùng furosemid đồng thời có thể tạo thuận lợi cho việc điều trị giảm natri máu ở những người không đáp ứng ngay với dung dịch muối ưu trương đơn thuần.

Giảm natri máu có thể xảy ra trong một số bệnh

nội tiết, nhất là suy thượng thận và suy tuyến giáp trạng. Nhiều yếu tố hình như cùng tham gia vào việc hạn chế đào thải nước ở bệnh nhân bị *suy thượng thận*. Việc bài tiết không đủ các hormon vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng (mineralocorticoid hormones) có thể dẫn đến mất natri kéo theo giảm lọc tại cầu thận và tăng tái hấp thu natri tại ống lượn gần. Hơn nữa, thiếu corticoid chuyển hóa đường (glucocorticoids) làm giảm trực tiếp sự lọc của thận. Vì vậy suy thượng thận sẽ có xu hướng làm giảm việc đưa natri đến những vùng hòa loãng. Ngoài ra, thiếu glucocorticoid cản trở việc duy trì tính thấm bình thường đối với nước ở các đoạn hòa loãng phần xa của cầu thận (nephron). Điều này có lẽ là do bài tiết ADH không phù hợp dù rằng thiếu glucocorticoid cũng ảnh hưởng trực tiếp lên tính thấm nước của liên bào ống lượn xa. Vì những bệnh nhân suy thượng thận có thể có sự kết hợp giữa kém pha loãng nước tiểu với mất natri nên giảm natri máu trong bệnh Addison đôi khi có thể bị nhầm với SIADH. Thường thường, những nét đặc trưng lâm sàng của suy thượng thận khác như tăng kali máu, tăng sắc tố da và hạ đường máu cho phép chẩn đoán đúng bệnh. Tuy vậy các thử nghiệm đặc hiệu về chức năng tuyến thượng thận vẫn cần được chỉ định bất cứ khi nào nghi ngờ bệnh này. Giảm natri máu do suy thượng thận được điều trị bằng liệu pháp hormon phù hợp.

Giảm natri máu có thể xảy ra trong những trường hợp *suy tuyến giáp* vừa phải hoặc nặng. Cả giảm cung cấp dịch từ ống thận đến đoạn hòa loãng lẫn giải phóng thường xuyên ADH sẽ làm hạn chế bài xuất nước trong bệnh này. Chẩn đoán loại hạ natri máu này dựa vào nhận biết các nét đặc trưng lâm sàng của suy giáp trạng và sự đáp ứng với điều trị bằng hocmon tuyến giáp.

Thận bình thường có thể bài xuất từ 10 đến 15 lít nước tiểu loãng mỗi ngày. Lượng dịch vào bình thường được điều chỉnh qua cảm giác khát và thói quen, là một phần rất nhỏ so với khả năng bài xuất tối đa. Thỉnh thoảng, *chứng uống nhiều do tâm thần* có thể nặng tới mức uống nhanh một lượng lớn dịch làm vượt quá khả năng bài xuất bình thường, gây ra hạ natri máu, triệu chứng do hòa loãng dù cơ chế pha loãng của thận vẫn bình thường. Loại hạ natri máu này được chẩn đoán dựa vào bệnh sử uống một lượng dịch lớn ở bệnh nhân có những dấu hiệu bệnh tâm thần. Vì khả năng bài xuất bình thường nên trong trường hợp này nước tiểu loãng tối đa. Hạ natri máu do uống nhiều ở người bệnh tâm thần đáp ứng với hạn chế nước. Một số ít bệnh nhân có triệu chứng do hạ natri nặng có thể cần truyền dịch muối ưu trương.

Một số bệnh nhân hạ natri máu nhưng không có khuyết tật về đào thải nước. Trong trường hợp này bệnh được gọi là *giảm natri máu vô căn* và *hội chứng tế bào bệnh*. Người ta cho là các tế bào cảm thụ thẩm thấu tại hạ khâu não được "đặt lại" ngưỡng để duy trì một mức thấp nồng độ thẩm thấu cơ thể như là tình trạng bình thường. Nước tiểu trở nên loãng hay đặc là tùy thuộc lượng natri huyết tương giảm hay tăng nhẹ theo mức "bình thường" mới này ở từng bệnh nhân đặc biệt. Bệnh sinh của hội chứng này mang tính chất suy đoán. Những thay đổi chuyển hóa tế bào có thể dẫn tới giảm nồng độ thẩm thấu tế bào tiên phát. Một khả năng khác, có thể hạ natri máu vô căn là một biến thể của SIADH trong đó có sự kích thích bài tiết ADH không liên quan đến nồng độ thẩm thấu. Khi nồng độ thẩm thấu huyết tương đã giảm đủ, sự ức chế bài tiết ADH có liên quan đến nồng độ thẩm thấu sẽ vượt lên trên những kích thích không liên quan đến nồng độ thẩm thấu.

Hạ natri máu vô căn có thể gặp ở nhiều bệnh mạn tính khác nhau như lao phổi, suy tim cô đọng, xơ gan. Loại hạ natri máu này không có triệu chứng; độ chun giãn da, huyết áp, chức năng thận đều bình thường trừ phi bị biến loạn do bệnh tiên phát. Chẩn đoán xác định hạ natri máu tiên phát đòi hỏi phải chứng minh được khả năng pha loãng nước tiểu vẫn bình thường khi đáp ứng với quá tải nước, nồng độ nước tiểu bình thường trong khi mất nước và sự đáp ứng bài xuất natri của thận bình thường đối với quá tải và hạn chế natri. Loại hạ natri máu này không cần phải điều trị.

Hạ natri máu do *tích lũy các chất hòa tan có hoạt tính thẩm thấu* trong huyết tương là một ngoại lệ riêng biệt đối với quy luật là hạ natri máu có nghĩa là giảm áp lực thẩm thấu huyết tương. Trong loại hạ natri máu này nồng độ thẩm thấu huyết tương tăng. Natri huyết tương bị pha loãng do vận chuyển nước ra ngoài tế bào theo sự chênh lệnh thẩm thấu do có thêm các chất hòa tan như glucose hoặc manitol (nồng độ urê cao trong huyết tương ở bệnh nhân suy thận không gây hạ natri máu vì nồng độ urê bằng nhau giữa hai phía màng tế bào). Chẩn đoán hạ natri máu do tăng các chất hòa tan có hoạt

tính thẩm thấu trong huyết tương thường là rõ ràng qua bệnh sử và bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng của bệnh đái tháo đường không được điều trị. Nồng độ natri huyết tương sẽ giảm đi 1,6 meq/lít khi có sự tăng nồng độ glucose 100 mg/100 ml trên mức bình thường. Loại giảm natri máu này cũng phải nghĩ tới mỗi khi có tiền sử dùng manitol nhất là ở những bệnh nhân bị giảm niệu nên không có khả năng bài xuất manitol ngay. Vì nồng độ thẩm thấu huyết tương tăng nên không gặp bệnh cảnh lâm sàng giảm trương lực trong loại này.

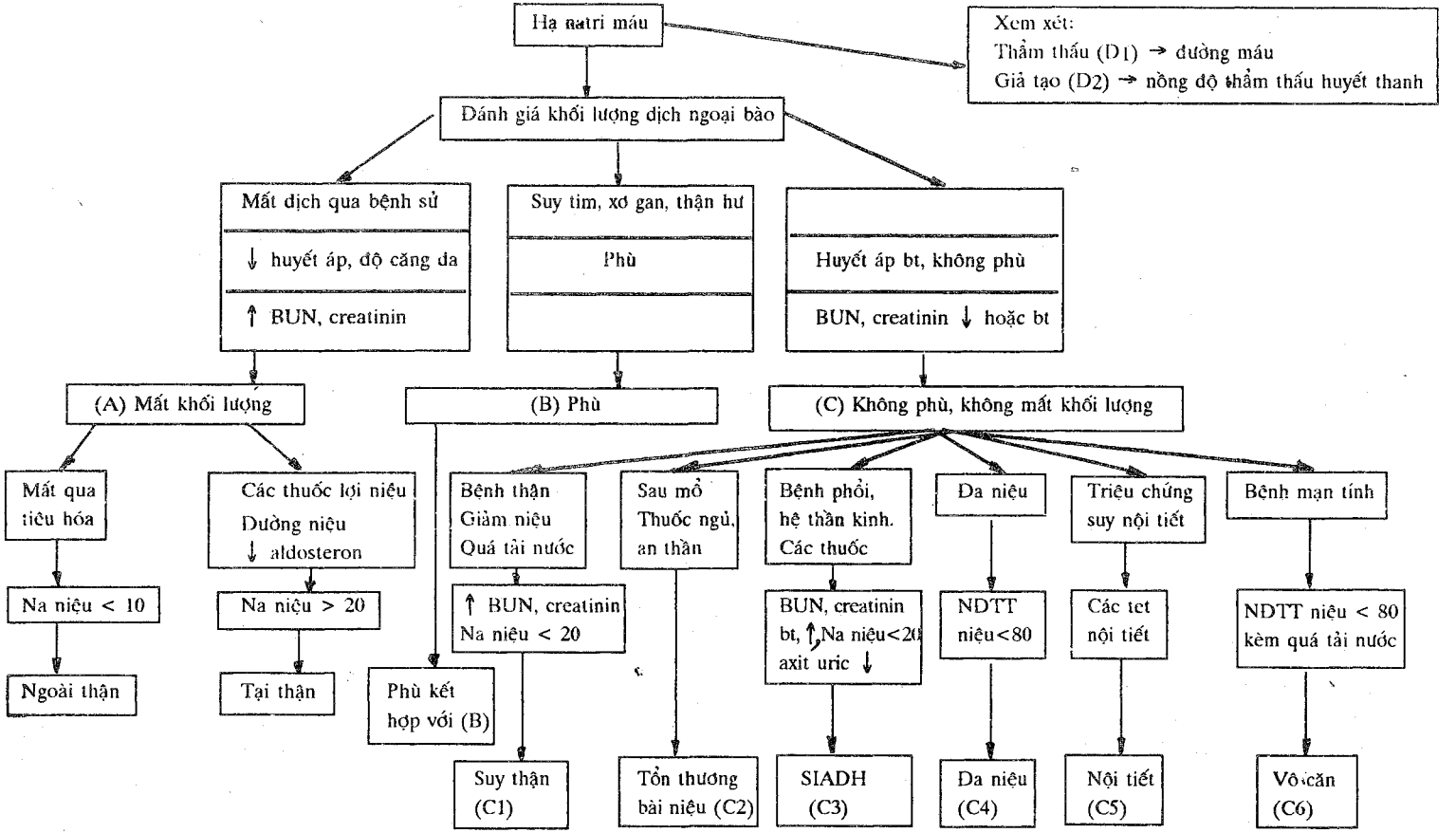
Ở những bệnh nhân tăng lipit máu nặng hoặc rất hiếm là tăng protein máu dữ dội, giảm natri máu *giả tạo* có thể thấy trên xét nghiệm. Khi tăng lipid máu nặng, phần huyết tương nào được lấy làm xét nghiệm cũng đều là lipid, là chất không có natri trong thành phần. Loại giảm natri máu này hiếm gặp, trừ phi huyết tương trông như sữa. Ở những bệnh nhân có tăng protein máu dữ dội, protein chiếm trên 7% thể tích huyết tương vì vậy làm giảm tỷ lệ dịch lỏng chứa natri trong một đơn vị huyết tương được lấy để xét nghiệm. Trong cả 2 trường hợp trên, giảm natri máu sẽ được phòng xét nghiệm công bố vì nồng độ natri sẽ thấp ở số milicquivalent trong một lít huyết tương. Tuy thế nồng độ natri trong một lít nước huyết tương và nồng độ thẩm thấu huyết tương đều bình thường vì thế loại giảm natri máu này không có ý nghĩa lâm sàng.

Chẩn đoán phân biệt. Dù thể giảm natri máu có thể xác định dễ dàng ở hầu hết mọi bệnh nhân nhưng ở một số bệnh nhân, chẩn đoán chính xác tình trạng này có thể khó khăn. Trong một thực thể bệnh đặc hiệu có thể gặp hai hoặc nhiều thể giảm natri máu. Ví dụ ở bệnh nhân bị xơ gan, giảm natri máu thường đi đôi với phù hoặc do dùng quá nhiều thuốc lợi niệu nhưng cũng có thể gặp chính giảm natri máu vô căn trong bệnh này. Hơn nữa, ngay các thể giảm natri máu hiện nay cũng có thể là giả tạo hoặc không chính xác một khi sinh lý bệnh học của chúng được hiểu biết đầy đủ hơn và các thử nghiệm chẩn đoán đặc hiệu như thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) phát hiện ADH được áp dụng rộng rãi. Dù có những hạn chế này, cách phân loại nêu trên cũng là một bộ khung có ích cho chẩn đoán và điều trị.

Hình 41.1 là một biểu đồ thứ tự chỉ ra những bước chủ yếu khi xác định nguyên nhân giảm natri máu. Trước hết hãy đánh giá khối lượng dịch ngoại bào (ECF). Bệnh sử và thăm khám thực thể thường là đủ để xác định xem giảm natri máu kết hợp với khối lượng dịch ngoại bào tăng, giảm hay bình thường. Ở một số bệnh nhân, sự mất khối lượng vừa phải có thể không dễ dàng tách biệt được với tình trạng bình ổn thể tích (normovolemia) qua khám lâm sàng. Khi đó, có thể thấy rõ ích lợi của việc đo nồng độ nitơ urê máu (BUN) và nồng độ creatinin huyết tương. Creatinin huyết tương và đặc biệt là nitơ urê máu có xu hướng bị tăng lên khi tình trạng giảm natri máu có kèm mất khối lượng và bình thường hoặc giảm khi khối lượng dịch ngoại bào bình thường hoặc tăng như trong SIADH. Các thể giảm natri máu bình ổn khối lượng khác nhau có thể nhận biết được qua việc xem xét kỹ những nét đặc trưng trong bệnh sử như có các bệnh phối hợp, điều trị thuốc và lượng dịch vào. Tuy nhiên, các xét nghiệm như đo nồng độ cortisol huyết thanh có thể là cần thiết để khẳng định chẩn đoán.

Việc đo nồng độ natri hay nồng độ thẩm thấu nước tiểu là công việc thường quy. *Nồng độ natri niệu* thấp (dưới 10 meq/l) khi giảm natri máu có kèm phù hoặc kèm mất khối lượng do nguyên nhân ngoài thận. Nồng độ natri niệu quá 20 meq/l khi giảm natri máu do mất muối qua thận hoặc suy thận có ứ nước. Trong SIADH, nồng độ natri niệu thường vượt quá 20 meq/l trừ phi hạn chế nước. Vì cơ chế của đa số các thể giảm natri máu là hư biến sự đào thải nước nên việc đo *nồng độ thẩm thấu niệu* thường không có giá trị. Chỉ trong tình trạng giảm natri máu do uống quá nhiều hoặc trong giảm natri máu vô căn mới mong gặp một nước tiểu pha loãng tối đa. Với những nguyên nhân khác, nồng độ thẩm thấu niệu vượt quá 150 mosmol/1kg nước và nước tiểu thường là ưu trương so với huyết tương.

Biểu hiện lâm sàng. Rối loạn chức năng thần kinh là biểu hiện lâm sàng chủ yếu của hạ natri máu. Do nước di chuyển vào trong tế bào nên dẫn đến sưng phù tế bào não. Độ nặng của các triệu chứng liên quan với cả mức độ hạ natri máu và tốc độ của nó khi hạ natri máu mạn tính, mức độ phù não do bất cứ sự giảm áp lực thẩm thấu dịch cơ thể nào sẽ giảm bớt vì chất hòa tan phần lớn là kali clorua, trong tế bào cũng bị mất. Bệnh nhân có thể đờ đẫn, lú lẫn, thờ ơ hoặc hôn mê. Nếu hạ natri máu xảy ra nhanh chóng, các dấu hiệu tăng tính kích thích như vặn cơ, kích thích hoặc co giật có thể gặp. Hạ natri máu ít gây triệu chứng lâm sàng



***Hình** 41.1. Biểu đồ thứ tự để chẩn đoán phân biệt nguyên nhân hạ natri máu. Các mức độ (A, B, C, D) và các kiểu (C1-6) tra trong bảng 41-1.*

khi nồng độ natri huyết tương trên 125 meq/l dù là đôi khi các triệu chứng có thể xuất hiện ở nồng độ cao hơn nếu tốc độ giảm nồng độ natri xảy ra nhanh chóng.

Điều trị Điều trị hợp lý các thể hạ natri máu khác nhau đã được nêu rõ. Bản thân hạ natri máu thường ít có ý nghĩa và không đòi hỏi điều trị đặc hiệu. Nếu nặng, giảm natri máu có triệu chứng, đòi hỏi điều trị bằng đường tĩnh mạch. Lượng natri đưa vào được tính toán bằng cách nhân con số thiếu hụt của nồng độ natri huyết tương (tính bằng miliequivalent/l) với tổng lượng nước trong cơ thể (khoảng 50 đến 60% trọng lượng cơ thể). Dù natri đưa vào sẽ ở lại trong khoang ngoại bào, tác dụng thẩm thấu của dịch muối ưu trương sẽ làm nước chuyển dịch ra khỏi tế bào. Lượng natri cần thiết để nồng độ natri huyết tương lên khoảng 125-130 meq/l cần được tính đủ và truyền trong nhiều giờ. Các triệu chứng, tình trạng lâm sàng của bệnh nhân đặc biệt các dấu hiệu ứ trệ tuần hoàn phải được đánh giá cẩn thận suốt trong khi truyền. Có thể cho furosemid nếu có sự quá tải nước ngay từ đầu hoặc xảy ra trong quá trình truyền. Nếu có chỉ định, sự điều trị hoàn chỉnh hạ natri máu được tiến hành tốt nhất, dù là chậm hơn, bằng hạn chế nước hoặc bổ sung natri bằng đường uống nếu có thể được. Một số nghiên cứu, dù còn chưa hoàn toàn thống nhất, đã nêu lên khả năng là nếu sửa chữa nhanh và toàn bộ hạ natri máu thì có thể gây thương tổn thần kinh (tiêu myelin cầu trung tâm).

TĂNG NATRI MÁU

Sinh lý bệnh học. Tăng natri máu là do thiếu hụt nước tương đối so với tổng lượng natri hoặc chất hòa tan trong cơ thể. Không có ngoại lệ, tăng natri máu chứng tỏ rằng dịch cơ thể bị ưu trương. Bình thường ra nếu tăng rất nhẹ trương lực máu đều kích thích cả khát lẫn giải phóng ADH. Dù là giữ nước tại thận nhờ ADH cũng giúp sửa chữa tăng natri máu nhưng hình như khát là cơ chế bảo vệ chủ yếu. Tăng natri máu thường nhẹ ở những người bị đái nhạt do thiếu ADH và có thể đái trên 15 lít nước tiểu mỗi ngày. Khát kích thích uống vào để đủ cân bằng ngay cả khi mất nhiều nước hơn thế nữa. Tăng natri máu nặng kéo dài chỉ xảy ra ở những người không thể đáp ứng với khát bằng uống nước tự chủ, có nghĩa là ở trẻ em nhỏ hay những bệnh nhân tinh thần u ám. Ở những người này, sự mất dịch loãng nặng dần làm tăng nồng độ thẩm thấu dịch cơ thể. Mất nước lúc đầu ở khoang ngoại bào nhưng nhanh chóng chuyển thành mất nước toàn bộ. Tăng trương lực dịch ngoại bào làm nước trong tế bào chuyển dịch ra khoang ngoại bào. Thực ra khoảng 2/3 thiếu hụt nước đơn thuần xảy ra do mất dịch nội bào. Vì vậy, mất khối lượng khoang ngoại bào xảy ra ở những bệnh nhân bị thiếu nước đơn thuần tương đối chỉ gặp khi sự thiếu hụt này quá nặng. Những nét đặc trưng lâm sàng chủ yếu là do giảm khối lượng nội bào, đặc biệt là kiệt nước tế bào của hệ thần kinh trung ương. Tế bào não hình như thích nghi với tăng nồng độ thẩm thấu mạn tính bằng cách tăng tích lũy chất hòa tan nội bào. Khi hiện tượng tăng nồng độ thẩm thấu được nhanh chóng sửa chữa, chất hòa tan tích lũy nhiều trong tế bào sẽ thúc đẩy nhanh sự phù não thậm chí ngay cả khi nồng độ thẩm thấu huyết tương bình thường hoặc tăng nhẹ. Các cơ chế này có thể giải thích cho thực tế là sự sửa chữa nhanh tính ưu trương đôi khi gây thương tổn chức năng thần kinh trung ương. Việc xác định các chất hòa tan quá mức trong não không chắc chắn vì sự tích lũy các chất điện giải chỉ mới giải thích cho một phần sự dư thừa này.

Bệnh sinh (Bảng 41-1). Phân loại tăng natri máu như là do mất nước đơn thuần: do thiếu hụt nước kết hợp nhưng tương ứng với thiếu hụt natri hoặc do ứ muối là cách phân loại có tác dụng cho mục đích lâm sàng. Thiếu nước đơn thuần có thể do mất qua thận hoặc mất ngoài thận mà không được thay thế. Mất nước vô hình qua da và phổi có thể tới nhiều lít mỗi ngày đặc biệt khi sốt, thở nhanh hoặc bỏng rộng. Mất nước qua thận có thể gây tăng natri máu trong đái nhạt. Bệnh nhân bị đái nhạt nhưng tỉnh táo thường tự duy trì dịch cơ thể bình thường hoặc chỉ ưu trương nhẹ, dù là lượng nước mất qua thận rất lớn bằng cách tăng lượng dịch vào phù hợp. Tuy vậy, đái nhạt có thể xảy ra cấp tính sau chấn thương sọ não hoặc sau các thủ thuật ngoại khoa thần kinh. Đối với những bệnh nhân này, hết sức chú ý bồi phụ nước mất qua nước tiểu là bắt buộc để tránh tăng natri máu nặng. Điều chỉnh bằng ADH và cảm giác khát không hoàn hảo xảy ra ở một số rất ít bệnh nhân bị rối loạn vùng hạ khâu não vô căn (tăng natri máu tiên phát) hay do những nguyên nhân đặc hiệu như ung thư, các khối u hạt, tai biến mạch máu não.

Mất nước gây tăng natri máu thường kèm với thiếu hụt natri. Ở những bệnh nhân này có thể thấy cả

biểu hiện lâm sàng của mất khối lượng ngoại bào lẫn tăng natri máu mặc dù một trong hai loại có thể trội hơn loại kia. Mất muối và nước ngoài thận như ra quá nhiều mồ hôi và mất nước qua thận do bài niệu thẩm thấu là những nguyên nhân chủ yếu của loại tăng natri máu này. Vì mồ hôi nhược trương nên tăng natri máu có thể xảy ra nếu bệnh nhân bị ra quá nhiều mồ hôi nhưng không uống được. Trong trường hợp bài niệu thẩm thấu, nồng độ natri niệu thấp hơn nồng độ trong huyết tương vì thế dễ xảy ra tăng natri máu. Tăng natri máu trong bài niệu do urê, có thể xảy ra khi bệnh nhân không thể kêu khát, được cho ăn một chế độ giàu protein. Ví dụ những bệnh nhân bị tai biến mạch não không thể nuốt được hoặc những bệnh nhân sau phẫu thuật thần kinh. Trong hội chứng hôn mê đái tháo đường không tăng thể cetonic có tăng áp lực thẩm thấu, tăng áp lực thẩm thấu các dịch cơ thể dữ dội là do kết hợp giữa tăng đường máu và tăng natri máu tương đối hoặc tuyệt đối. Tăng natri máu là hậu quả của bài niệu thẩm thấu dữ dội do glucose ở những bệnh nhân không thể uống được dịch. Vì tăng đường máu làm hạ natri máu do gây dịch chuyển nước ra ngoài tế bào, nên sự có mặt của tăng natri máu trong tình trạng tăng đường máu dữ dội chứng tỏ là tổng lượng nước cơ thể bị mất rất nhiều.

Ít gặp hơn, tăng natri máu có thể do thừa natri tuyệt đối hơn là do mất nước. Ví dụ tăng natri máu do cho nhầm muối thay vì đường trong khi nấu món ăn cho trẻ nhỏ hoặc truyền một lượng lớn natri clorua hoặc bicarbonat ưu trương cho những bệnh nhân là người lớn nhưng hôn mê nên không thể tự uống được. Nguyên nhân tăng natri máu nhẹ nhưng thường gặp ở những người bị tăng năng tuyến thượng thận chưa rõ. Có thể là kích thích tăng tái hấp thu natri tại ống thận dưới tác dụng của corticoid thượng thận làm khởi phát tăng natri máu rồi sự tăng khối lượng làm nâng ngưỡng giải phóng ADH lên. Chưa hiểu được tại sao trong trường hợp này cơ chế khác lại không duy trì được nồng độ thẩm thấu bình thường của các dịch cơ thể.

Đặc trưng lâm sàng và chẩn đoán. Các biểu hiện chính của tăng natri máu gặp ở hệ thần kinh trung ương. Lú lẫn và những dấu hiệu khác của hư biến trạng thái tâm thần, tăng tính kích thích hệ thần kinh cơ như co quắp hoặc co giật, u ám, đờ dẫn hoặc hôn mê đều có thể gặp. Mức độ nặng của các triệu chứng phụ thuộc mức độ tăng nồng độ thẩm thấu. Các triệu chứng đều giống nhau trong cả tăng natri máu và tăng đường máu nghiêm trọng. Các triệu chứng thần kinh có lẽ do mất nước tế bào não. Biểu hiện lâm sàng của tăng natri máu cấp tính rõ rệt hơn tăng natri máu phát triển chậm. Tăng áp lực thẩm thấu nặng có thể gây ra những di chứng thần kinh không hồi phục. Có lẽ là do hậu quả thương tổn mạch máu như huyết khối (thrombosis) xoang tĩnh mạch hoặc do xuất huyết vì các mạch máu vỡ khi não bị co lại. Tỷ lệ tử vong cao gặp ở những trường hợp tăng áp lực thẩm thấu nặng, đặc biệt ở trẻ em và người già.

Ở những bệnh nhân thiếu nước đơn thuần, các dấu hiệu mất khối lượng ngoại bào rất kín đáo vì chỉ có 1/3 thiếu hụt do dịch ngoại bào sinh ra. Như đã thấy, sự thiếu hụt kết hợp là phổ biến, đặc biệt ở những người ra nhiều mồ hôi hoặc dùng lợi niệu thẩm thấu. Ở những người này dấu hiệu và triệu chứng mất khối lượng có thể che lấp cả những biểu hiện tăng natri máu.

Nguyên nhân tăng natri máu thường có thể đón nhận được qua bệnh sử khi đó mất nước ngoài tế bào, lợi niệu thẩm thấu hoặc thừa natri. Trong các trường hợp này nước tiểu ưu trương hơn huyết tương. Chẩn đoán phân biệt đái nhạt do tuyến yên với đái nhạt do thận trong đó khả năng cô đặc nước tiểu bị suy yếu, được bàn luận trong chương 323.

Điều trị Bản thân tăng natri máu được chữa bằng cách uống nước hoặc truyền tĩnh mạch dung dịch dextrose 5%. Tính toán nhu cầu nước phải dựa trên tổng lượng nước toàn thân vì nước bị thiếu hụt được lấy từ cả dịch nội và ngoại bào và cả hai khoang đều phải có đầy đủ nước. Ví dụ một người nặng 70 kg đang có nồng độ natri huyết tương là 160 meq/l cần phải hạ xuống mức 140 meq/l. Lượng nước toàn thân được đánh giá là 60% của 70 kg tức là 42 lít. Để làm hạ natri huyết tương, khối lượng này phải được tăng tới 160/140 x 42 = 48 lít. Vậy cần lượng nước bằng dương 6 lít (= 48 - 42). Tăng natri máu cần được chữa từ từ, không quá một nửa lượng nước thiếu hụt cần được bồi phụ trong 12 đến 24 giờ đầu. Như đã nêu trên, chữa nhanh tính ưu trương có thể làm cho chức năng thần kinh trung ương bị thương tổn. Những bệnh nhân có cả thiếu natri kèm theo, cần truyền dung dịch muối. Nếu triệu chứng lâm sàng nổi bật là sự mất khối lượng dịch ngoại bào có suy tuần hoàn, phải điều trị bằng dung dịch muối 9‰ để hồi phục ngay khối lượng ngoại bào.

Nếu biểu hiện thần kinh là chính do ưu trương nổi bật, cần bắt đầu điều trị bằng dung dịch muối 4,5‰. Ở bệnh nhân hôn mê đái đường do tăng áp lực thẩm thấu, thiếu hụt natri thường lớn do bài niệu thẩm thấu do glucose trước. Ưu trương huyết tương do tăng cả natri lẫn glucoza máu. Điều trị gồm dung dịch muối đẳng trương (9‰) để hồi phục khối lượng ngoại bào và insulin để làm giảm glucose máu và vì thế chữa một phần ưu trương. Về sau dung dịch muối nhược trương (4,5‰) được dùng để điều trị nếu thiếu hụt muối và nước vẫn còn tồn tại và có thể đưa nồng độ natri huyết tương trở về bình thường.

KALI

ý nghĩa sinh học Kali là cation chủ yếu trong tế bào. Sự vận chuyển tích cực thông qua hệ thống Na^+ - K^+ - men ATPaza bị kích thích, trong màng tế bào duy trì một nồng độ trong tế bào khoảng 160 meq/l, gấp 40 lần nồng độ trong dịch ngoại bào. Trừ 2% nằm ngoài tế bào, còn lại toàn bộ 2500 đến 3000 meq kali trong cơ thể là ở trong tế bào. Vì kali là thành phần chủ yếu của toàn bộ chất hòa tan nội bào, nó đóng vai trò chủ yếu xác định khối lượng tế bào và áp lực thẩm thấu dịch cơ thể. Ngoài ra, kali còn là một đồng yếu tố (cofactor) quan trọng của một số quá trình chuyển hóa. Kali ngoại bào, dù chỉ là một phần nhỏ trong tổng số nhưng ảnh hưởng rất lớn đến chức năng thần kinh cơ. Tỷ lệ nồng độ kali nội bào / kali ngoại bào là yếu tố chủ yếu xác định thế năng màng tại các tổ chức bị kích thích. Vì nồng độ kali ngoại bào thấp nên một thay đổi nhỏ nồng độ này cũng đủ làm biến đổi mạnh mẽ tỷ lệ nói trên và ngược lại, chỉ thay đổi nồng độ kali nội bào nhiều mới làm ảnh hưởng đến tỷ lệ này một cách đáng kể. Những mối liên quan này có những hệ quả thực tế. Ví dụ tác dụng độc do tăng kali máu có thể được giảm bớt bằng cách tạo ra sự di chuyển kali từ dịch ngoại bào vào trong tế bào.

Mối liên quan giữa kali huyết tương và kali nội bào phức tạp và bị ảnh hưởng do nhiều yếu tố, kể cả cân bằng kiềm - toan. Tình trạng toan có xu hướng làm dịch chuyển kali ra ngoài tế bào còn kiềm máu sẽ tạo thuận lợi cho sự di chuyển kali từ dịch ngoại bào vào trong tế bào. Sự liên quan giữa pH máu và kali huyết tương là phức tạp và bị ảnh hưởng do nhiều yếu tố kể cả thể toan máu, thời gian hư biến thăng bằng toan kiềm và sự thay đổi của chính bản thân bicarbonat huyết tương. Nói chung, kali huyết tương thay đổi trong toan hô hấp ít hơn trong toan chuyển hóa và khi kiềm máu ít hơn khi toan máu. Trong khi không thể tiên đoán được mức độ thay đổi nồng độ kali huyết tương chỉ nhờ vào pH đơn thuần thì một bệnh nhân có kali huyết tương bình thường sẽ trở nên bị tăng kali máu nếu trong tình trạng toan máu và sẽ bị giảm kali máu nếu trong tình trạng kiềm máu. Các hormon cũng ảnh hưởng tới sự phân bố của kali trong tế bào và dịch ngoại bào. Insulin, các catecholamin có hoạt tính giải phóng adrenalin beta và có thể là cả aldosteron nữa thúc đẩy sự di chuyển kali vào trong tế bào. Các hormon này hình như là những phần quan trọng của cơ chế vận chuyển lượng kali quá tải ra khỏi huyết tương. Ngược lại, các chất đối kháng có hoạt tính giải phóng adrenalin alpha làm thương tổn sự tiếp nhận kali vào trong tế bào.

Trong khi mất kali, kali huyết tương ban đầu giảm 1 meq/l khi mất đi 100 đến 200 meq. Tuy vậy, khi nồng độ kali huyết tương chỉ còn 2 meq/l thì tốc độ kali huyết tương sẽ giảm chậm hơn ban đầu. Vì vậy nồng độ kali huyết tương trong giới hạn từ 2 đến 3,5 meq/l là chỉ số chính xác một cách hợp lý cho mức độ mất kali, nhưng khi nồng độ kali huyết tương dưới 2 meq/l thì có thể phản ánh một giới hạn thiếu hụt rất rộng, từ mất vừa phải đến mất nhiều. Nồng độ trong huyết tương tăng khoảng 1meq/l sau khi đưa nhanh 100 đến 200meq kali vào. Khi giả sử khối lượng dịch ngoại bào là 15 lít, người ta nghĩ là chỉ cần 150meq để nâng kali huyết tương lên 10meq/l. Như vậy chứng tỏ rằng phần lớn kali đã nhanh chóng đi vào trong tế bào sau khi được đưa vào. Sự bài xuất qua thận cũng tăng ngay. Dùng chế độ ăn có hàm lượng kali cao lâu ngày sẽ làm tăng cả việc giữ ion kali tại tổ chức lẫn đào thải qua thận. Cơ chế thích nghi này chưa rõ. Tăng kali máu tồn tại lâu ít khi do ăn vào quá mức vì các cơ chế này thường hoạt động hữu hiệu. Vận chuyển nội bào và bài xuất qua thận bị hư biến là những nguyên nhân thường gặp gây tăng kali máu.

Trong số 50 đến 150meq kali ăn vào hàng ngày thông thường, phần chủ yếu sẽ được bài xuất vào nước tiểu. Bình thường ra, mồ hôi và phân chỉ chứa 5meq kali mỗi ngày. Như đã thấy, thận đáp ứng với thay đổi cấp hay mạn tính của lượng kali đưa vào bằng cách thay đổi mức độ bài xuất tương ứng. Kali thừa bị bài xuất ngay. Khoảng 1/2 lượng quá tải được

đào thải vào nước tiểu trong vòng 12 giờ. Đáp ứng của thận khi mất kali diễn ra chậm chạp hơn. Việc bài xuất không giảm được đến mức tối thiểu trước 7 đến 14 ngày. Trong giai đoạn này, thiếu khoảng 200mcq có thể xảy ra ở người có chế độ ăn thiếu kali. Cơ chế thận bài xuất kali là cơ chế phức tạp. Kali trong nước tiểu được bài tiết tại ống lượn xa và ống góp. Kali lọc ra hầu như được tái hấp thu toàn bộ tại các đoạn gần hơn. Sự bài tiết kali hình như được xác định do nồng độ của chúng tại các tế bào ống thận và do mức chênh điện hóa học tạo thuận lợi khuếch tán các ion này vào dịch ống thận. Bài xuất thực sự là kết quả của sự bài tiết và tái hấp thu đồng thời tại các đoạn xa. Trong số những yếu tố ảnh hưởng cơ bản lên hệ thống phức tạp này có aldosteron, tốc độ lưu lượng dịch tại ống lượn xa, thăng bằng toan - kiềm và những yếu tố làm biến đổi tính mang điện tích âm của ống lượn xa. Aldosteron kích thích sự bài tiết kali. Vì vậy tăng kali máu làm tăng đào thải kali bằng hai cơ chế: kích thích thượng thận tiết nhiều aldosteron và tăng trực tiếp khả năng bài tiết của thận có thể là thông qua việc tăng nồng độ kali tại tế bào ống thận. Việc bài tiết kali tại ống lượn xa phụ thuộc vào lưu lượng. Tăng lượng dịch ống thận đến phần xa tạo thuận tiện cho sự đào thải kali. Ví dụ các thuốc lợi niệu tác dụng tại quai Henle làm tăng lượng dịch đến phần xa nên tăng đào thải kali, nhất là ở những bệnh nhân phù và cường aldosteron thứ phát. Kiềm máu làm tăng và toan máu làm giảm bài tiết kali của thận, sự thể này có lẽ do những thay đổi tương ứng của kali tế bào ống thận. Nếu các muối natri của các anion không tái hấp thu được đến đoạn xa của cầu thận như các chất bicarbonat dư hoặc carbenicilin tăng lên thì thế năng điện tích âm của ống thận sẽ tăng khi natri được tái hấp thu. Tăng chênh lệch điện tích sẽ thúc đẩy bài xuất kali.

MẤT KALI VÀ TÌNH TRẠNG GIẢM KALI MÁU

Bệnh sinh Các nguyên nhân chủ yếu làm mất kali được nêu lên trong bảng 41-2. Như đã biết, sự đào thải kali qua thận giảm từ từ ở những người có chế độ ăn thiếu kali. Thiếu kali đáng kể có thể xảy ra trong suốt 10 đến 14 ngày trước khi đạt được cân bằng. Do vậy ngược với natri, mất kali vừa phải có thể chỉ do *ít được đưa vào cơ thể mà thôi*. Thiếu kali thường gặp trong *các bệnh đường tiêu hóa* có các biểu hiện chủ yếu là nôn, ỉa chảy hoặc mất dịch tiêu hóa. Ỉa chảy có thể gây mất lượng lớn kali vì nồng độ kali trong phân lỏng là 40 đến 60meq/l. *Mất dịch vị* do nôn hoặc hút dạ dày cũng là một nguyên nhân phổ biến làm mất kali. Nồng độ kali dịch vị là 5 đến 10meq/l nên mất dịch vị trực tiếp chỉ góp phần nhỏ vào cân bằng âm của kali. Thiếu kali chủ yếu là do tăng bài xuất qua thận. Bài xuất kali ở thận hình như bị kích thích do ba cơ chế. Mất acid dịch vị dẫn đến *kiềm chuyển hóa* làm tăng nồng độ kali trong tế bào ống thận. Nồng độ bicarbonat huyết tương cao cũng làm tăng vận chuyển bicarbonat và dịch đến cầu thận xa. Cuối cùng, cường aldosteron thứ phát do giảm khối lượng dịch ngoại bào kết hợp cũng có thể đóng vai trò duy trì bài xuất kali ở mức cao dù kali đã bị mất nhiều.

Tất cả các *thuốc lợi niệu* phổ biến, trừ spirolacton, triamteren và amilorid, đều thúc đẩy bài xuất kali. Ở những bệnh nhân phù có cường aldosteron tiên phát, các thuốc này thường làm giảm kali máu và làm mất kali. Dù giảm kali máu cũng xảy ra ở những người dùng nhiều thuốc lợi niệu điều trị cao huyết áp nhưng mất kali thường nhẹ nếu chế độ ăn có đủ kali và không có những yếu tố khác kích thích bài xuất kali. Bài xuất kali còn tăng trong quá trình *bài niệu do thẩm thấu*. Cơ chế này dẫn đến mất kali ở những người đái đường bị toan máu do tăng thể xetonic mà lợi niệu thẩm thấu ở họ là do tăng đường niệu và tăng bài xuất các cation acid cetonic. Tuy vậy mất kali có thể bị che lấp do hiện tượng dịch chuyển kali từ tổ chức vào máu và tình trạng toan máu do đái đường. Không nhận biết được tình trạng mất kali có thể dẫn đến tình trạng cơ tim nhiễm độc nặng do hạ kali máu đột ngột khi điều trị hết toan máu bằng insulin và các chất kiềm hóa. Ở một bệnh nhân toan máu, nồng độ kali huyết tương bình thường làm ta nghĩ là có tình trạng giảm kali.

Mất kali qua nước tiểu thường là do *hoạt động quá mức của corticoid chuyển hóa khoáng* làm giảm kali máu là nét đặc trưng của *cường aldosteron tiên phát* nhưng có thể rất nhẹ ở những bệnh nhân được hạn chế lượng natri đưa vào. *Cường aldosteron thứ phát* làm phung phí kali qua thận và gây hạ kali máu ở các bệnh nhân tăng huyết áp ác tính, có hội chứng Batter và u thận chế tiết renin. *Cam thảo* chứa một phức hợp có hoạt tính corticoid chuyển hóa khoáng nên những bệnh nhân dùng nhiều thuốc này có thể bị hạ kali máu. Nồng độ *corticoid chuyển hóa đường* cao quá cũng kích thích bài tiết kali (và cả hydro) qua thận dẫn đến giảm kali máu và kiềm máu ở

những bệnh nhân bị *hội chứng Cushing* và những bệnh nhân được *điều trị bằng corticoid.*

Bảng 41-2. Các nguyên nhân mất kali và hạ kali máu.

I. Đường tiêu hóa
- A. Chế độ ăn thiếu kali
- B. Rối loạn tiêu hóa (nôn, ỉa chảy, u nhung mao, rò, mở thông niệu quản- đại tràng xich ma)

II. Đường thận
- A. Kiềm chuyển hóa
- B. Các thuốc lợi niệu, bài niệu thẩm thấu
- C. Tác dụng thái quá của các corticoid chuyển hóa khoáng
  1. Cường aldosteron tiên phát
  2. Cường aldosteron thứ phát (kể cả tăng huyết áp ác tính, hội chứng Bartter, u tế bào cận tiểu cầu)
  3. Dùng nhiều cam thảo (licorie)
  4. Thừa corticoid chuyển hóa đường (hội chứng Cushing, các corticoid ngoài đưa vào, sản xuất ACTH lạc chỗ)
- D. Các bệnh ống thận
  1. Toan máu do ống thận
  2. Bệnh bạch cầu cấp (leukemia)
  3. Hội chứng Liddle
  4. Các kháng sinh
- E. Mất magie

III. Hạ kali máu do dịch chuyển vào trong tế bào (không mất)
- A. Liệt có tính chu kỳ có kèm hạ kali máu
- B. Tác dụng của insulin
- C. Kiềm máu

Mất kali qua ống thận là một nét đặc trưng trong *toan máu do ống thận* (chương 228). Một số bệnh nhân *bệnh bạch cầu* thể tế bào đơn nhân hoặc thể tế bào đơn nhân tủy thì bị hạ kali máu. Chưa rõ cơ chế tại sao. Mất kali qua thận ở một số bệnh nhân hình như có tương quan với nồng độ lysozym niệu và men này có thể ảnh hưởng đến chức năng ống thận. Trong *hội chứng Liddle*, một rối loạn mang tính chất gia đình (chương 228), mất kali qua thận là một biểu hiện bất thường ống thận mang tính nội tại (intrinsic). Một số *kháng sinh* có thể gây hạ kali máu do làm tăng bài xuất kali. Carbenicilin liều lớn thúc đẩy bài tiết kali tại ống lượn xa bằng cách hoạt động như một anion không tái hấp thu. Amphotericin B làm hư biến tính thấm ống lượn xa, Gentamicin cũng đã được báo cáo là làm hạ kali máu nhưng cơ chế chưa rõ.

Giảm magie có thể làm giảm kali hình như do làm mất kali qua thận và có thể cả qua đường tiêu hóa nữa. Tăng bài tiết aldosteron có thể có vai trò kích thích bài xuất kali. Hạ kali trong bệnh này thường kèm theo hạ canxi-máu.

Biểu hiện đặc trưng lâm sàng và chẩn đoán

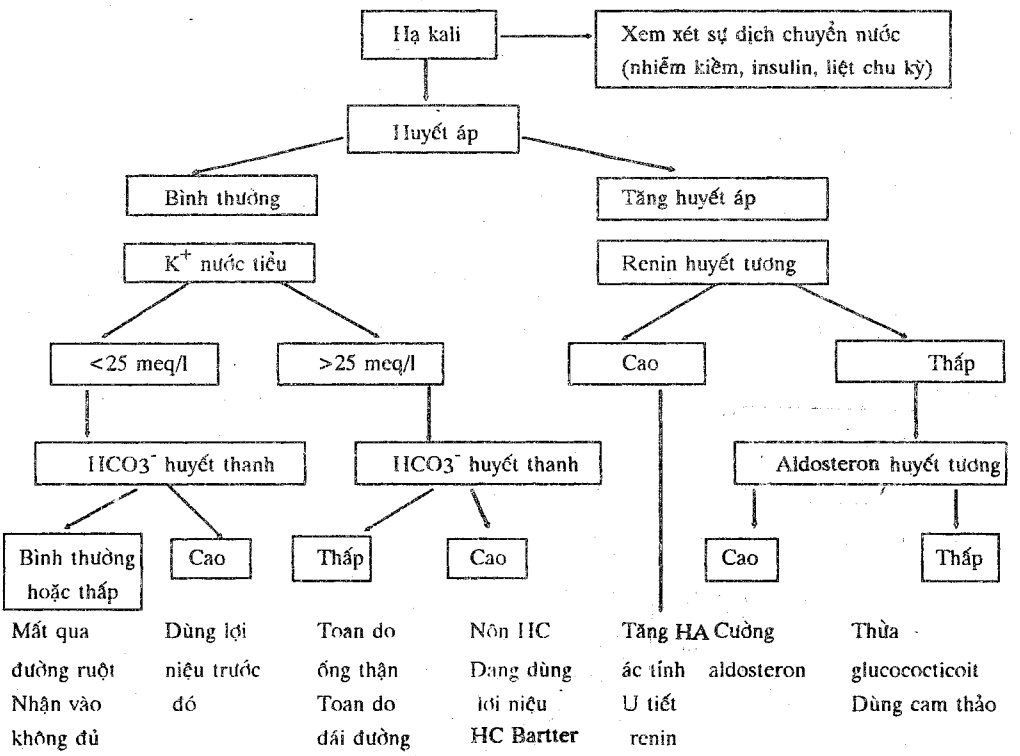
Nét đặc trưng nổi bật nhất của hạ kali máu và kiệt kali là những biểu hiện thần kinh cơ. Hạ kali mức độ vừa phải có thể không có triệu chứng nhất là xảy ra từ từ. Tuy nhiên một số bệnh nhân phàn nàn là yếu cơ, nhất là ở chi dưới. Với mức độ nặng hơn hoặc hạ kali máu cấp tính, thiếu hụt kali, biểu hiện yếu cơ lan rộng và rõ rệt nổi bật ở các cơ bám xương. Hạ kali máu dữ dội hoặc xảy ra đột ngột có thể gây liệt hoàn toàn thực sự, kể cả các cơ hô hấp. Tình trạng tiêu cơ vân (rhabdomyolysis) có thể xuất hiện. Khi khám thực thể, bên cạnh giảm cơ lực, bệnh nhân có thể giảm hoặc mất phản xạ gân. Cơ trơn đường tiêu hóa cũng bị ảnh hưởng gây nên liệt ruột cơ năng. Những bất thường trên điện tâm đồ rất hay gặp (chương 178). Những biến đổi đặc biệt gồm sóng T dẹt hoặc đảo ngược, sóng U lộ rõ, đoạn ST chênh xuống. Những hư biến này không tương ứng chặt chẽ với mức độ rối loạn chuyển hóa kali và không thể dựa vào chúng như những chỉ số có ý nghĩa lâm sàng về thiếu hụt kali. Dù mất kali vừa phải ít có ảnh hưởng đến hoạt động tim, song khi giảm kali huyết tương xảy ra nhanh và nặng có thể làm ngừng tim. Thiếu kali làm tăng độc tính với tim của các chế phẩm digitalis. Nhiều mức độ loạn nhịp nhĩ hoặc thất có thể xảy ra khi giảm kali máu, đặc biệt nếu bệnh nhân được điều trị bằng digitalis.

Chức năng ống thận bị thương tổn rõ rệt do giảm kali (chương 226). Bất thường nổi bật nhất là giảm khả năng cô đặc gây đái nhiều và uống nhiều. Mức lọc cầu thận bình thường hoặc giảm nhẹ. Giảm mức lọc trung bình có thể xảy ra cùng với bệnh lý thận do mất kali mạn tính. Sự điều hòa bài xuất kali tại thận vẫn bình thường. Phân tích nước tiểu có biến

đổi nhẹ: bài xuất kali bình thường hoặc tăng rất nhẹ, cặn nước tiểu bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ trụ trong hoặc trụ hạt.

CHẨN ĐOÁN Nguyên nhân hạ kali máu và mất kali thường dễ nhận biết qua bệnh sử. Tuy vậy nhiều bệnh nhân mất kali do lạm dụng kéo dài thuốc tẩy, do nôn nguyên nhân tâm thần hay tự gây nôn, do dùng thuốc lợi niệu lén lút, ít khi tự nguyện kể bệnh chính xác. Những bệnh nhân bị u nhung mao trực tràng đôi khi vẫn kể là phân họ vẫn thành khuôn. Hỏi kỹ sẽ thấy phân có nhiều chất nhầy mang tính đặc biệt của u này.

Khi bệnh sử không rõ ràng, *đánh giá sự bài xuất kali niệu* có giá trị xác định nguồn gốc thiếu hụt kali (Hình 41-2). Nếu có mất kali theo đường tiêu hóa, kali niệu sẽ dưới 20 - 50 meq/l hoặc mỗi ngày. Dù khả năng bảo tồn kali của thận chậm nhưng lúc mà thiếu hụt kali có ý nghĩa lâm sàng đã tăng cao, thì bài xuất có thể giảm đến mức nói trên. Mặt khác, khi nguyên nhân thiếu hụt kali là do mất qua thận thì kali niệu có thể vượt quá 20 meq/l và bài xuất hàng ngày quá 25 meq. Tuy nhiên nồng độ thấp hơn và bài xuất ít hơn cũng có thể gặp trong kiệt kali nặng, ở những bệnh nhân tăng hoạt tính corticoid chuyển hóa khoáng nhưng lượng natri nhập vào lại thấp, và ở những bệnh nhân ngừng thuốc lợi niệu trước khi khám. *Đo pH máu* có thể giúp chẩn đoán phân biệt. pH bình thường hoặc nhiễm kiềm gặp ở đa số bệnh nhân có kiệt kali trong cơ thể. Hạ Kali máu cùng nhiễm toan gặp trong nhiễm toan do ống thận, ỉa chảy, nhiễm toan tăng thể cetonic do đái đường và ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất ức chế men CA (carbonic anhydrase). Chứng cứ thứ ba cho việc chẩn đoán là có *tăng huyết áp* làm gợi ý có cường aldosteron (từ hội chứng Bartter) hoặc có thừa corticoid chuyển hóa đường. Huyết áp bình thường ở những bệnh nhân hạ kali máu do các nguyên nhân khác được nêu trong bảng 41-2. Hình 41-2 là biểu đồ nêu lên các bước thứ tự cần làm trong chẩn đoán phân biệt hạ kali máu khi nguyên nhân không rõ ràng qua bệnh sử.



***Hình 41-2.** Biểu đồ thứ tự để chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân chính gây hạ kali máu.*

Điều trị Khi có thể được, chữa giảm kali phải tiến hành bằng tăng lượng kali trong chế độ ăn hoặc bổ sung bằng muối kali qua đường uống. Kali clorua là muối được ưa dùng, nhất là khi bệnh nhân bị kiềm máu. Có thể dùng dưới dạng xirô hoặc dạng viên bọc sáp của các tinh thể kali clorua. Dạng kali clorua viên bọc đường làm loét ruột non do giải phóng kali nồng độ cao tại ruột. Các muối hữu cơ của kali như citrat hay gluconat hợp với bệnh nhân không bị nhiễm kiềm nặng và thường được dùng điều trị hạ kali có nhiễm toan ống thận. Ở những bệnh nhân phù hạ kali máu do điều trị thuốc lợi niệu, thì cần ngăn ngừa và điều trị thiếu hụt kali bằng cách tăng kali trong chế độ ăn và bổ sung thêm kali clorua hoặc cho thêm thuốc lợi niệu "tiết kiệm kali" như spirolacton. Ở những bệnh nhân được dùng thuốc lợi niệu điều trị tăng huyết áp, nhu cầu bổ sung qua chế độ ăn hàng ngày chưa thống nhất. Các bệnh nhân có chế độ ăn chưa đủ kali thường không bị hạ kali máu đáng kể, và vì thế có lẽ không cần cho thêm nhất loạt để phòng tiêu kiệt kali. Tuy vậy những người dù chế độ ăn có phù hợp vẫn bị hạ kali máu có lẽ cần được cho thêm muối kali vì hạ kali máu có thể làm tăng tỷ lệ loạn nhịp tim.

Điều trị bằng đường tĩnh mạch là cần thiết đối với những bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa hoặc khi thiếu hụt kali nặng nề. Cần nhấn mạnh rằng nồng độ kali trong các dịch truyền tĩnh mạch thông thường là 2000meq/l, những nồng độ trong dịch đưa vào tĩnh mạch bệnh nhân không được quá 40meq/l hoặc quá lắm cũng chỉ dưới 60meq/l. Tốc độ nhỏ giọt tĩnh mạch không được quá 20meq/giờ hoặc khoảng 200 đến 250meq/ngày, trừ phi có nhu cầu truyền nhanh hơn ở những bệnh nhân có những biểu hiện mất kali nặng tiếp tục đòi hỏi điều trị mạnh mẽ hơn. Kết quả điều trị cần theo dõi sát bằng cách đánh giá lại nhiều lần nồng độ kali huyết tương và đánh giá các triệu chứng lâm sàng như yếu cơ hoặc liệt. Sự mất đi các biểu hiện bất thường trên điện tâm đồ chỉ tương quan đại khái với những tiến triển tốt về tổng lượng kali toàn cơ thể. Tuy vậy suốt trong giai đoạn truyền kali tĩnh mạch nhanh, phải theo dõi sát điện tâm đồ để tránh gây ngộ độc tim do tăng kali máu vì sơ suất.

Hạ kali máu và hạ canxi máu hay xuất hiện đồng thời ở những bệnh nhân bị hội chứng kém hấp thu chẳng hạn. Tác dụng thần kinh cơ của chất điện phân này có thể bị che lấp bởi chất điện phân kia. Chỉ điều trị một rối loạn có thể làm xuất hiện các triệu chứng bệnh. Vì vậy chỉ điều trị hạ kali máu có thể làm biểu hiện tetani và ngược lại điều trị hạ canxi máu đơn thuần, không chữa hạ kali kèm theo sẽ làm nặng những biểu hiện thiếu kali.

TĂNG KALI MÁU

Bệnh sinh Các nguyên nhân tăng kali máu nêu trong bảng 41-3. *Bài xuất qua thận không đầy đủ* là nguyên nhân phổ biến nhất (xem thêm chương 220 và 221). Khi có thiểu niệu hoặc vô niệu như trong suy thận cấp, tăng kali máu tiến triển là quy luật. Kali huyết tương tăng dần mỗi ngày khoảng 0,5 meq/l nếu không có sự quá tải bất thường. Suy thận mạn không gây tăng kali máu nặng hoặc tiến triển trừ phi có thiểu niệu. Có thay đổi thích nghi chưa rõ nguyên nhân, làm tăng bài xuất kali của các cầu thận lành còn sót lại khi suy thận mạn tiến triển. Tuy nhiên những bệnh nhân bị suy thận mạn có khả năng bài xuất ở mức độ giới hạn. Vì vậy tăng kali máu có thể phát triển nhanh chóng nếu tăng quá tải kali hoặc khả năng bài xuất bị hạn chế. Chẳng hạn do uống spirolacton. *Giảm bài xuất kali do ống thận* một cách chọn lọc đã được miêu tả trong các bệnh thận do luput ban đỏ, bệnh hồng cầu liềm, thải loại thận ghép hoặc bệnh lý tiết niệu do tắc.

Tăng kali máu là nét đặc trưng cơ bản trong suy thượng thận (bệnh Addison) và ***hội chứng nhược năng aldosteron*** chọn lọc. Dạng chủ yếu của loại nhược năng aldosteron này ở người lớn là *nhược năng aldosteron giảm renin máu* (hyporeninemic hypoaldosteronism) (chương 325). Sự ức chế hoạt tính hệ thống renin-angiotensin-aldosteron do các thuốc phong bế adrenalin beta, các chất chống viêm không phải cortcoid hoặc các thuốc ức chế men chuyển ngược cũng có thể gây tăng kali máu.

Mỗi kg tổ chức như cơ hoặc hồng cầu chứa khoảng 80meq kali, các tế bào bị thương tổn cũng giải phóng kali ra huyết tương. Vì vậy tăng kali máu cũng gặp khi bị thương giập nát cơ, tan máu hoặc *chảy máu trong*. Nhiễm toan đưa kali ra khỏi tế bào nên gây tăng kali máu. Tăng kali máu nặng tiến triển thông thường không phải là hậu quả của tăng giải phóng kali từ các tổ chức bị tổn thương hay bị nhiễm toan đơn thuần. Tuy vậy, nhiễm toan và thương tổn tổ chức thường xuất hiện đồng thời với suy thận cấp và trong hoàn cảnh đó, tăng kali má ı xảy ra nhanh chóng. Ngược lại với tăng 0,5 meq/l/ngày điển hình

của vô niệu không biến chứng, tăng kali huyết tương ở những bệnh nhân vô niệu có thương tổn tổ chức có thể tới 2 đến 4 meq/l/ngày. Tăng kali máu tiến triển nhanh chóng như vậy thường là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở những chấn thương. Ở những bệnh nhân bị chấn thương, bỏng hoặc các bệnh thần kinh cơ như liệt hai chi dưới, xơ cứng lan tỏa, succinylcholin làm giãn cơ có thể gây tăng kali máu tới mức nguy hiểm. Chất này có lẽ giải phóng kali từ cơ bằng cách khử cực màng tế bào, *hydro clorua arginin*, được dùng để điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa, đẩy kali ra khỏi tế bào. Nếu bài xuất kali bị thương tổn thì tăng kali máu có ý nghĩa lâm sàng có thể xảy ra khi truyền arginin. Nhiễm độc digitalis rất nặng cũng làm tăng kali máu. Kali thoát ra khỏi tế bào vì thuốc làm ức chế men Na^+ - K^+ - ATPaza. Các thuốc nghẽn beta - adrenergic gây tăng kali máu vì ngăn cản hoạt động của các catecholamin có hoạt tính beta nên sinh tăng cường vận chuyển kali đi vào các tổ chức. *Nhiễm toan chuyển hóa* gây tăng kali máu do chuyển dịch kali ra khỏi tế bào. Nhiễm toan hô hấp gây tác dụng ít rõ rệt hơn. *Tăng nồng độ thẩm thấu* cũng làm tăng vận chuyển kali ra ngoài tế bào. Thiếu insulin dẫn đến tăng kali máu vì tác dụng của insulin nhằm đưa kali vào nội bào bị giảm đi. Tăng nồng độ thẩm thấu hoặc nhiễm toan chuyển hóa có thể còn là cơ chế bổ sung gây tăng kali máu ở những bệnh nhân thiếu insulin. Trong *chứng liệt chu kỳ tăng kali máu*, tăng kali máu thường đi cùng với những đợt liệt cơ tái phát. Cơ chế hội chứng này chưa được biết rõ. Uống liều lớn kali có thể làm tăng các cơn liệt.

Mức độ nặng của tăng kali máu do uống hoặc truyền quá tải kali phụ thuộc vào các yếu tố điều chỉnh khả năng bắt giữ kali tại tổ chức và bài xuất kali qua thận. Ví dụ thiếu insulin hoặc điều trị bằng các thuốc phong bế thụ thể bêta (beta - adrenergic blockers) có xu hướng tăng kali máu do hạn chế việc bắt giữ kali của tổ chức. Mất khối lượng dịch sẽ làm tăng kali máu do hạn chế mức bài xuất của thận nếu quá tải.

Những bệnh nhân có tăng tiểu cầu dữ dội, hoặc hiếm hơn, tăng bạch cầu dữ dội trong bệnh bạch cầu (leukemia) có thể lâm vào tình trạng tăng kali máu giả. Tiểu cầu hoặc bạch cầu giải phóng kali trong quá trình đông máu in vitro. Trong khi kali huyết thanh có thể tăng nhiều thì kali huyết tương lại không tăng. Tăng giả tạo kali huyết tương có thể hay gặp do lấy máu sau khi nắm bàn tay nhiều lần để làm tĩnh mạch nổi hơn lên trong khi buộc garô. Nghĩ đến tăng kali máu giả tạo khi không thấy biểu hiện bất thường trên điện tâm đồ, dù tăng kali huyết thanh có vẻ rõ rệt.

Những biểu hiện đặc trưng lâm sàng và chẩn đoán. Tác dụng độc tính quan trọng nhất của tăng kali máu là loạn nhịp tim. Biểu hiện đặc trưng thay đổi điện tâm đồ được nêu trong hình 178-15. Biểu hiện sớm nhất là sự xuất hiện sóng T cao, nhọn, rõ nhất ở các chuyển đạo trước tim. Tăng kali máu không làm kéo dài đoạn QT, không giống như những bệnh lý khác làm sóng T nhọn. Những thay đổi muộn hơn gồm kéo dài đoạn PR, bloc nhĩ thất hoàn toàn và vô tâm thu nhĩ. Khi kali huyết tương tăng hơn nữa, có thể hư biến phức bộ thất. Phức bộ QRS dài dần và cuối cùng có xu hướng nhập vào sóng T thành hình ảnh sóng hình sin. Kết thúc là rung thất và ngừng tim.

Dôi khi tăng kali máu trung bình hoặc nặng biểu hiện nổi bật trên các cơ ngoại vi. Yếu cơ hướng thượng có thể xảy ra tiến tới liệt mềm tứ chi và liệt hô hấp. Chức năng não và thần kinh sọ não vẫn bình thường, cảm giác cũng bình thường.

Điều trị Việc phân chia tăng kali máu theo mức độ nặng có lợi trong điều trị. Mức độ nặng của tăng kali máu được đánh giá tốt nhất bằng cách xem xét cả nồng độ kali huyết tương lẫn điện tâm đồ. Khi kali huyết tương dưới 6,5 meq/l và điện tâm đồ mới có dấu hiệu T nhọn thì tăng kali máu còn ở mức nhẹ. Khi kali huyết tương từ 6,5 đến 8 meq/l và biến đổi duy nhất trên điện tâm độ là sóng T nhọn thì mức độ tăng kali máu là trung bình. Tăng kali máu nặng khi kali huyết tương trên 8 meq/l và thay đổi điện tâm đồ gồm: mất sóng P, phức bộ QRS giãn rộng hoặc loạn nhịp thất. Tăng kali máu nhẹ chỉ cần điều trị bằng cách loại bỏ nguyên nhân như dùng thuốc lợi niệu giữ kali, hoặc điều trị nhiễm toan đi kèm. Tăng kali tiến triển hoặc nặng hơn cần được điều trị nghiêm ngặt. Độc tính nặng đối với tim đáp ứng nhanh nhất với tiêm canxi, 10 đến 30 ml canxi gluconat loại 10% có thể tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút dưới sự giám sát điện tâm đồ liên tục. Tiêm canxi không làm thay đổi nồng độ kali huyết tương nhưng nó chống lại tác dụng gây hại của kali lên màng tế bào thần kinh cơ. Tác dụng của canxi tiêm thường là tức thì nhưng tạm thời nếu tăng kali máu vẫn không được điều trị trực tiếp.

Trong tăng kali máu nặng vừa phải, các dung dịch glucose ưu trương đường tĩnh mạch làm giảm độc tính bằng cách chuyển kali vào trong tế bào. Trong 30 phút đầu có thể cho 200 đến 500 ml dung dịch glucose 10%, sau đó truyền bổ sung 500 đến 1000 ml trong những giờ tiếp theo. Có thể tiêm dưới da 10 đơn vị insulin thường dù cách điều trị này chỉ cần thiết trong những trường hợp bệnh nhân bị đái đường do thiếu insulin.

Bảng 41.3. Các nguyên nhân tăng kali máu

I. Bài xuất không đủ

A. Suy thận

1. Suy thận cấp tính
2. Suy thận mạn tính nặng
3. Các bệnh ống thận

B. Suy thượng thận

1. Nhược năng aldosteron
2. Bệnh Addison

C. Các thuốc lợi niệu ức chế bài tiết kali (spironolacton, triamteren, amilorid).

II. Chuyển dịch kali từ tổ chức vào máu

A. Thương tổn tổ chức (giập nát cơ, tan máu, chảy máu trong)

B. Các thuốc: sucinylcholin, arginin, ngộ độc digitalis, các thuốc đối kháng thụ thể adrenergic bêta.

C. Nhiễm toan

D. Tăng nồng độ thẩm thấu

E. Thiếu insulin

F. Liệt chu kỳ tăng kali máu.

III. Nhập vào quá mức

IV. Tình trạng tăng kali máu giả

A. Tăng tiểu cầu

B. Tăng bạch cầu

C. Kỹ thuật lấy máu tĩnh mạch sai

D. Tan máu in vitro.

Điều trị như trên có thể hạ kali huyết thanh xuống được 1 đến 2 meq/l và tác dụng kéo dài được vài giờ. Truyền natri bicarbonat cũng giúp hạ kali huyết thanh nhanh chóng do làm kali chuyển vào tế bào; 50 đến 150 meq kiềm (2 đến 3 ống) có thể thêm vào 1 lít dung dịch glucose. Dù dung dịch kiềm có tác dụng tốt nhất ở những bệnh nhân nhiễm toan nhưng nó vẫn có tác dụng ở những người có tình trạng toan - kiềm bình thường. Tác dụng xuất hiện trong vòng 1 giờ và kéo dài trong vài giờ. Truyền dung dịch natri ưu trương cũng có tác dụng giảm độc tính đối với tim của kali, nhất là ở những người hạ natri máu hoặc mất khối lượng. Một mặt tác dụng dịch này phụ thuộc vào sự pha loãng kali huyết tương nhưng đồng thời nồng độ natri huyết tương tăng cũng có tác dụng đối kháng độc tính thần kinh cơ của tăng kali máu. Glucose, bicarbonat và natri có thể kết hợp thành một dịch "hỗn hợp trị liệu" ("therapeutic cocktail"). Công thức gồm: 1 hoặc 2 ống natri bicarbonat cho một lít glucose 5% và muối 9‰

Không có biện pháp nào kể trên khả dĩ đẩy kali ra khỏi cơ thể cả. Các nhựa trao đổi cation như natri polystyren sulfonat có thể cho bằng đường thụt giữ khi điều trị tăng kali máu độ vừa và nặng. Một lần thụt giữ duy nhất có thể đủ để thải từ khoảng 0,5 đến 2 meq/l trong vòng 1 giờ. Có thể chỉ định thụt nhiều lần. Cũng có thể cho uống các chế phẩm nhựa này nhiều lần để duy trì nồng độ kali huyết tương phù hợp. Cho 20 gam nhựa chia 3 hoặc 4 lần trong ngày cùng với 20 ml dung dịch sorbitol 70% nếu cần thiết để đảm bảo đi ỉa nhiều lần phân loãng hàng ngày. Với bệnh nhân suy thận, lọc máu và thẩm phân phúc mạc kiểm soát hữu hiệu tăng kali máu. Tuy nhiên đây là những kỹ thuật cần chuẩn bị lâu nên những bệnh nhân tăng kali máu nặng cần được điều trị trước bằng một trong những phương pháp kể trên.

42. NHIỄM TOAN VÀ NHIỄM KIỀM

Ý NGHĨA SINH LÝ HỌC. Các acid được tạo ra liên tục trong quá trình chuyển hóa bình thường. Dù mỗi ngày cơ thể nhận thêm 20.000 mmol acid carbonic và 80 mmol các acid không bay hơi song nồng độ ion hydro tự do trong các dịch cơ thể vẫn cố định trong một giới hạn hẹp. pH dịch ngoại bào bình thường là từ 7,35 đến 7,45 (ion hydro từ 45 đến 35 mmol/l). pH dịch nội bào không xác định được chính xác nhưng đa số các phương pháp đều

cho một kết quả là pH dịch nội bào trung bình trong giới hạn 6,9. Nồng độ ion hydro nội bào không đồng nhất, khác nhau trong các bào quan nội bào của từng loại tế bào. Dù nồng độ ion hydro tự do trong các dịch cơ thể ở mức thấp, song các proton phản ứng nhạy bén đến mức chỉ một thay đổi nồng độ rất nhỏ thôi cũng đủ ảnh hưởng đến các phản ứng men và các quá trình sinh lý. Việc phòng vệ tức thì chống lại các thay đổi có hại của pH được thực hiện bằng các chất đệm có thể bắt giữ các proton tức thời để đáp ứng với những thay đổi tính acid của các dịch cơ thể. Sự điều hòa pH phụ thuộc cuối cùng vào thận và phổi.

Sản phẩm acid chủ yếu của chuyển hóa là CO_2 (carbon dioxid), tương đương với acid carbonic tiềm tàng. Nồng độ CO_2 bình thường trong các dịch cơ thể là cố định, bằng 1.2 mmol/l (áp lực CO_2 = 40 mmHg) nhờ tác dụng của phổi. Với nồng độ này, mức đào thải ở phổi bằng lượng sản xuất ra do chuyển hóa. Dù CO_2 phản ứng với nước và các chất đệm trong cơ thể trong quá trình vận chuyển từ tế bào đến các phế nang nhưng không gây nên một thay đổi rõ rệt nào về thành phần của các dịch cơ thể vì CO_2 được đào thải tại phổi ngang với lượng được sản xuất tại các tế bào. Khi chuyển hóa sản xuất ra một lượng acid không bay hơi, các proton bị loại trừ ngay khỏi dịch cơ thể nhờ phản ứng với các chất đệm. Tại dịch ngoại bào bicarbonat được biến đổi thành nước và CO_2 để được phổi đào thải. Dù cơ chế này hạn chế được những thay đổi về tính acid nhưng nó phá hủy bicarbonat và tiêu tốn khả năng đệm của tế bào. Tổng lượng chất đệm của cơ thể khoảng 15 meq/1kg trọng lượng. Vì thế, tốc độ sản xuất các acid không bay hơi bình thường đủ để làm kiệt hoàn toàn lượng chất đệm cơ thể trong vòng 10 đến 20 ngày nếu không nhờ khả năng thận loại các proton ra khỏi các dịch cơ thể bằng cách bài tiết chúng vào nước tiểu, từ đó tái sinh bicarbonat và dung lượng đệm tế bào.

Nguồn chủ yếu các acid không bay hơi là từ chuyển hóa methionin và cystin trong chế độ ăn protein làm sinh ra acid sulfuric.

Những nguồn bổ sung gồm đốt cháy không hoàn toàn carbohydrat và chất béo sinh ra acid hữu cơ, chuyển hóa các nucleoprotein sinh acid uric, chuyển hóa các phức hợp phospho hữu cơ giải phóng các proton và các phosphat vô cơ. Chế độ ăn bình thường chứa một lượng không đáng kể các chất acid và kiềm đã hình thành, nhưng có thể có một lượng đáng kể các acid tiềm tàng (ví dụ dư thừa những acid có đặc tính cation như lysin) hoặc các kiềm (ví dụ: citrat).

Chức năng chủ yếu của thận trong chuyển hóa toan kiềm có thể được coi như là giữ lại các bicarbonat hiện hữu và sinh ra bicarbonat mới để thay thế cho lượng đã dùng để đệm các acid không bay hơi. Bicarbonat được tái hấp thu cả ở ống lượn gần lẫn ống lượn xa bằng cách bài tiết các proton vào trong các chất đệm nước tiểu. Bình thường 1/3 chuyển vào hệ đệm phosphat bằng cách chuyển HPO_2^- thành $H_2PO_4^-$ và 2/3 còn lại vào hệ đệm amoniac. Lượng acid tự do được bài xuất vào nước tiểu không đáng kể, thậm chí cả khi pH nước tiểu thấp nhất là 4,8. Tuy vậy, toan hóa nước tiểu là cần thiết để chuyển acid vào hệ đệm phosphat và amoniac. Những thay đổi trong pH các dịch cơ thể dẫn tới những đáp ứng đều đặn tại thận. Nhiễm toan kích thích bài tiết ion hydro tại thận. Mức sản xuất amoniac tăng và nhiều proton hơn sẽ được đào thải dưới dạng amoni. Khi nhiễm toan dữ dội, mức sản xuất amoniac có thể tăng lên gấp 10 lần hoặc trên nữa so với tốc độ bình thường là 40 đến 50 meq mỗi ngày. Nồng độ bicarbonat dịch ngoại bào thực ra được quy định bởi tốc độ bài tiết các proton tại thận (tái hấp thu và sinh bicarbonat). Nếu bicarbonat huyết tương tăng không kèm theo tăng khả năng tái hấp thu ở thận thì bicarbonat sẽ bị bài xuất nhanh chóng và bicarbonat huyết tương lại trở về bình thường ngay. Ví dụ uống lâu dài ngay cả lượng lớn bicarbonat bình thường chỉ làm tăng rất nhẹ nồng độ bicarbonat huyết tương. Tốc độ bài xuất các proton bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố, trong đó áp lực CO_2 dịch cơ thể, khối lượng dịch ngoại bào, aldosteron và dự trữ kali cơ thể là những yếu tố quan trọng. Tái hấp thu bicarbonat liên quan trực tiếp với nồng độ CO_2. Tăng thán huyết có xu hướng kích thích còn giảm thán huyết có xu hướng ức chế việc giữ bicarbonat tại thận. Giảm khối lượng dịch ngoại bào làm tăng tái hấp thu bicarbonat tại ống thận. Còn thừa dịch ngoại bào sẽ có tác dụng ngược lại. Aldosteron kích thích bài tiết proton tại thận. Do tác dụng này, chứng cường aldosteron thúc đẩy nhiễm kiềm trong khi thiểu năng aldosteron thì gây nhiễm toan. Trên động vật thí nghiệm, tái hấp thu bicarbonat ở thận liên quan nghịch với dự trữ kali của cơ thể. Ở người, mối liên quan này không rõ

ràng nhưng mất kali nặng gặp khi tăng tái hấp thu bicarbonat và nhiễm kiềm chuyển hóa.

Đáp ứng hô hấp đối với những thay đổi pH máu gần như tức thời. Nhiễm toan kích thích còn nhiễm kiềm ức chế thông khí. Trung tâm hô hấp ở hành tủy hình như đáp ứng với một pH trung gian giữa pH máu với pH dịch não tủy.

Đánh giá thăng bằng toan - kiềm. Trong thực hành, việc phân loại các rối loạn toan kiềm dựa vào đánh giá sự thay đổi trong hệ thống bicarbonat - acid carbonic là hệ đệm chủ yếu của dịch ngoại bào. Vì các hệ đệm nội và ngoại bào có liên quan với nhau về mặt chức năng nên việc đo hệ bicarbonat huyết tương sẽ cung cấp thông tin hữu ích về các hệ đệm toàn thân. Mối quan hệ giữa các thành phần trong hệ đệm bicarbonat thường được mô tả dưới dạng phương trình Henderson - Hasselbalch:

$$pH = pK + \log \frac{[HCO3^-]}{[H2CO3]}$$

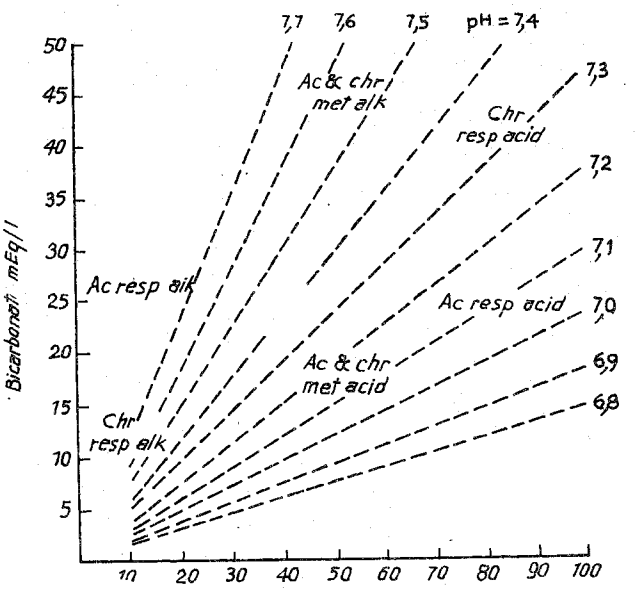
pK của acid carbonic là 6,1; $[H_2CO_3]$ được tính bằng: α. PCO_2 trong đó α là khả năng hòa tan của carbon dioxid (CO_2) trong các dịch cơ thể, bằng 0,031 mmol/l/mmHg PCO_2. Với áp lực CO_2 (PCO_2) bình thường 40 mmHg, $[H_2CO_3]$ được tính:

$$[H_2CO_3^-] = 40 \times 0{,}031 = 1{,}2 \text{ mmol/l.}$$

Nhiễm toan được định nghĩa là rối loạn có xu hướng thêm toan hoặc bớt kiềm của các dịch cơ thể, còn nhiễm kiềm là bất cứ rối loạn nào có xu hướng loại bớt acid hoặc thêm chất kiềm vào dịch cơ thể. Vì các quá trình bù trừ có thể hạn chế hoặc ngăn ngừa thay đổi nồng độ ion hydro huyết tương nên một số tác giả thích dùng các thuật ngữ tăng acid máu hoặc tăng kiềm máu để chỉ những tình trạng thay đổi pH huyết tương có thể đo lường được. Các rối loạn kiểu hô hấp là những rối loạn mà thay đổi đầu tiên là ở nồng độ CO2 (acid carbonic). Như được thấy qua phương trình Henderson - Hasselbalch, giảm nồng độ CO2 gây nhiễm kiềm còn tăng nồng độ CO2 gây nhiễm toan. Những rối loạn kiểu chuyển hóa là những rối loạn mà những thay đổi đầu tiên là ở nồng độ bicarbonat. Vì bicarbonat xuất hiện ở tử số của tỷ lệ muối/acid trong phương trình Henderson - Hasselbalch, nên nồng độ bicarbonat tăng gây kiềm máu còn giảm bicarbonat gây toan máu.

Một vấn đề lớn trong việc đánh giá các rối thăng bằng toan kiềm nảy sinh từ sự đáp ứng bù trừ của phổi và thận. Thay đổi đầu tiên nồng độ CO_2 tạo ra đáp ứng bù trừ ở thận gây biến đổi nồng độ bicarbonat huyết tương cùng chiều. Ngược lại, những hư biến nồng độ bicarbonat huyết tương đầu tiên gây ra những thay đổi bù trừ của nồng độ CO_2 huyết tương. Giả sử một bệnh nhân suy hô hấp mạn tính có các thông số toan kiềm như sau: PCO_2 = 70 mmHg, $[HCO_3^-]$ = 31 mmol/l, pH = 7,25. Người thầy thuốc lâm sàng cần biết xem việc tăng nồng độ bicarbonat huyết tương đơn thuần là do thận đáp ứng hợp lý với tăng thán huyết tiên phát hay có rối loạn toan kiềm chuyển hóa kèm theo. Không có tính toán hoặc tiên đoán nào cung cấp câu trả lời cho vấn đề then chốt này cả. Thông tin này chỉ có được nhờ quan sát trên bệnh nhân mà đáp ứng bù trừ thông thường với một mức độ tăng thán huyết mạn tính nào đó được xác định.

Những quan sát lâm sàng và thực nghiệm ở người (và ở cả động vật) đã được tiến hành trên mọi loại rối loạn thăng bằng toan - kiềm tiên phát thường gặp. "Dải tin cậy" ("confidence band") là kỹ thuật hay được sử dụng và dễ đánh giá nhất khi phân tích các rối loạn toan - kiềm trên lâm sàng (Hình 42-1). Mỗi dải đại diện cho một số trung bình với 2 độ lệch chuẩn (± 2 SD), trong 95% các trường hợp đó là do đáp ứng bù trừ đối với từng rối loạn tiên phát. Trong ví dụ nêu trên, quan sát toan hô hấp mạn tính thấy rõ qua dải tin cậy thấy rằng 95% người bị tăng PCO2 mạn tính lên đến 70 mmHg phải có nồng độ $[HCO_3^-]$ nằm trong khoảng từ 34 đến 44 meq/l do bù trừ tại thận. Vì vậy nồng độ $[HCO_3^-]$ của 31 meq/l trong ví dụ trên không thể được đánh giá như là kết quả đơn độc của đáp ứng bù trừ hợp lý đối với tăng thán huyết mạn tính. Hẳn là có rối loạn toan kiềm thứ phát mà có lẽ là có toan chuyển hóa kèm theo. Rõ là việc dùng hình này không phải là vạn năng, nó không thể thay thế sự đánh giá bằng cảm quan lâm sàng các khả năng xen lẫn. Ví dụ nếu bệnh nhân nêu trên chỉ có tình trạng tăng thán huyết xảy ra gần đây thì nồng độ $[HCO_3^-]$ 31 meq/l là quá cao đối với bù trừ đơn thuần trong toan hô hấp cấp tính và phải đánh giá là có kiềm chuyển hóa kết hợp. Khác biệt giữa 2 sự đánh giá này phụ thuộc hoàn toàn vào nhận biết lâm sàng có sự kéo dài của một bệnh lý hô hấp tiên phát. Cách sử dụng hình 42-1 trong từng loại rối loạn toan kiềm được mô tả trong từng phần thích hợp của chương này.



Hình 42-1. *Toán đồ, biểu diễn các dải trong rối loạn cân bằng toan kiềm chuyển hóa và hô hấp ở những người không mắc bệnh. Mỗi dải "tin cậy" đại diện cho số trung bình với 2 độ lệch chuẩn trong đáp ứng bù trừ ở người bình thường hay bệnh nhân đối với một rối loạn tiên phát nào đó. Chhóa = chuyển hóa (Theo Arbus có sửa chữa).*

NHIỄM TOAN CHUYỂN HÓA

Sinh lý bệnh học. Nhiễm toan chuyển hóa do 3 cơ chế (Bảng 42-1). (1) Tăng sản sinh các acid không bay hơi, (2) giảm bài xuất acid qua thận; (3) mất các chất kiềm. Ở dịch nội bào, các proton dư thừa thay thế kali chuyển dịch ra khỏi tế bào làm tăng nồng độ kali huyết tương. Ở dịch ngoại bào, bicarbonat giảm do phản ứng với các ion hydro hoặc ở những bệnh nhân mất chất kiềm, là do mất bicarbonat qua nước tiểu, qua phân. Giảm pH kích thích hô hấp và vì vậy PCO_2 giảm. Xem xét dải tin cậy trong toan chuyển hóa (Hình 42-1) cho thấy PCO_2 giảm 1,2 mmHg khi bicarbonat huyết tương hạ 1 mmol/l. Toan chuyển hóa tiên phát không bao giờ được bù trừ hoàn hảo bằng cơ chế hô hấp cả. Sự bù trừ nhiễm toan chuyển hóa cấp bằng cơ chế hô hấp thường là mạnh hơn đôi chút so với nhiễm toan chuyển hóa mạn tính. Mức PCO_2 thấp nhất có thể đạt đến là 10 mmHg. Trong nhiễm toan chuyển hóa mạn tính, ít khi duy trì được ở mức 15-20 mmHg. Khi chức năng thận bình thường, sự bài xuất acid đều đặn làm tăng ngay đáp ứng đối với nhiễm toan chuyển hóa. Hầu hết các đáp ứng ban đầu là do tăng nhanh trung hòa phosphat niệu khi pH nước tiểu hạ dưới 5,2. Qua nhiều ngày, sự sản xuất amoniac của thận tăng dần và trở thành cơ chế quan trọng nhất để thải trừ các proton dư thừa. Khả năng đào thải acid thực sự có thể tăng 5 đến 10 lần trên mức bình thường, đạt đến mức tối đa là hàng mấy trăm meq mỗi ngày.

Nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm toan chuyển hóa *cấp tính* là tăng sản xuất các acid không bay hơi. Trong *nhiễm toan cetonic do đái tháo đường*, các acid acetoacetic và α hydroxybutyric được sản sinh ra nhanh hơn quá trình chuyển hóa chúng (chương 327). Nhiễm toan cetonic nặng có thể *xảy ra cùng với ngộ độc rượu cấp tính và mạn tính.* Trong trường hợp điển hình, bệnh nhân có tiền sử nhịn ăn lâu ngày, nôn dai dẳng và uống một lượng rượu đáng kể ngay trước khi xảy ra nhiễm toan do thể cetonic (ketoacidosis). β. hydroxybutyric, acetoacetat và lactat tăng cao trong huyết tương. Nhiễm thể cetonic có thể bị bỏ qua vì tỷ lệ β. hydroxybutyrat / acetoacetat được dùng trong lâm sàng để phát hiện các thể cetonic trong huyết tương chỉ đáp ứng với acetoacetat mà thôi. Dưỡng huyết

bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ ở những bệnh nhân này. Hiện tượng đói (starvation) có thể gây nhiễm toan nhẹ do tăng chuyển hóa mỡ.

Nhiều thể *nhiễm toan do tăng acid lactic* đã được nhận biết (chương 328). Hay gặp nhất là *thể thứ phát* do suy tuần hoàn hoặc hô hấp cấp có giảm tưới máu tổ chức hoặc giảm bão hòa oxy máu động mạch. Thường có bệnh cảnh sốc. Ở những bệnh nhân này, nhiễm toan do tăng acid lactic có lẽ do cả tăng sản sinh lactat từ các tổ chức thiếu oxy và giảm khả năng sử dụng tại gan. Nhiễm toan tăng acid lactic cũng có thể *kết hợp* với hoại tử gan cấp tính, bạch cầu cấp, các u rắn đặc và đái đường không được điều trị. Các thuốc làm hạ đường máu dùng dạng uống biguanid như phenformin là những thuốc hay gây nhiễm toan tăng acid lactic nhất vì vậy không còn được dùng phổ biến nữa. Một số dạng đường dùng trong nuôi dưỡng đường tĩnh mạch như fructose cũng có thể gây nhiễm toan tăng acid lactic. Tăng sản sinh acid lactic góp phần gây nhiễm toan trong *ngộ độc methanol và salicylat*. Ở nhũ nhi và trẻ nhỏ, thiếu các men chuyển hóa carbohydrat bẩm sinh được coi là 1 trong những nguyên nhân gây nhiễm toan tăng acid lactic. Nhiễm toan tăng acid lactic tiên phát trên những người không có bệnh chính cũng đã được phát hiện nhưng nguyên nhân của tình trạng này vẫn chưa rõ ràng.

Ngộ độc và nhiễm độc thuốc cũng là nguyên nhân nhiễm toan chuyển hóa cấp tính. Các chất phổ biến nhất là các salicylat, ethylen glycol và rượu methylic (chương 171). Các salicylat làm tắc nghẽn chuyển hóa dẫn đến tăng sản sinh phức hợp các acid hữu cơ nội sinh. Methanol và ethylen glycol bị biến đổi thành các sản phẩm chuyển hóa acid. Methanol thành acid formic còn ethylen glycol thành acid glyoxylic và acid oxalic. Ngoài ra, các chất gây độc này làm nghẽn chuyển hóa gây tăng sản sinh các acid hữu cơ nội sinh.

Salicylat còn có tác dụng kích thích trực tiếp trung tâm hô hấp. Nhiễm kiềm hô hấp là rối loạn sớm nhất trong ngộ độc salicylat và có thể là biểu hiện rối loạn cân bằng toan kiềm duy nhất ở một số người. Bệnh thận là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm toan chuyển hóa mạn tính. Trong suy thận mạn tính (chương 220) rối loạn chủ yếu là giảm khả năng đào thải amoni nhưng cũng có một số bệnh nhân bị mất bicarbonat đặc biệt khi nồng độ bicarbonat huyết tương ở mức 18 mmol/l hoặc cao hơn. Sự toan hóa nước tiểu và tạo ra tính acid chuẩn độ được thường là ở mức bình thường. Nồng độ bicarbonat huyết tương có xu hướng giảm dần khi suy thận trở nên nặng dần nhưng nồng độ này thường ổn định trong khoảng từ 12 đến 18 mmol/l, rất ít khi dưới 10mmol/l, ngay cả khi có tình trạng tăng urê máu nặng. Cơ chế của sự ổn định này được cho là: (1) sự kích thích đào thải acid do nhiễm toan tiến triển xảy ra ở mức độ nhất định dù là thận bị thương tổn, và (2) cơ chế đệm các acid quá tải nhờ carbonat và phosphat trong xương. Trong suy thận cấp (chương 219) nồng độ bicarbonat chỉ giảm 1 đến 2 mmol/l mỗi ngày nếu nguyên nhân duy nhất gây nhiễm toan chuyển hóa là khả năng đào thải acid của thận bị giảm. Nếu có giảm bicarbonat nặng hơn thì có nghĩa là có những nguyên nhân khác làm tăng sản sinh acid.

Nhiễm toan chuyển hóa mạn tính là nét chủ yếu trong *chứng nhiễm toan do ống thận* (chương 228), nó có thể là rối loạn riêng biệt khả năng bài xuất acid tại ống thận, là một phần của hội chứng Fanconi, trong hội chứng này còn có các bất thường khác về chức năng ống thận, hoặc do những bệnh lý tiên phát khác không do thận (chương 307). Nhiễm toan là do các cơ chế toan hóa của các ống thận bị thiếu hụt khiến thận giảm khả năng giữ và tái sinh bicarbonat.

Aldosteron kích thích bài tiết acid và kali tại ống lượn xa. Trong *chứng thiếu năng aldosteron* mất tác dụng kích thích nói trên dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa và tăng kali máu. Nhiễm toan không chỉ do mất tác dụng trực tiếp của aldosteron lên sự đào thải acid mà còn do tăng kali máu làm ống thận giảm sản xuất amoniac. Cũng tương tự như vậy, nhiễm toan chuyển hóa do thuốc lợi niệu spironolacton làm ngăn cản tác dụng aldosteron, và các thuốc lợi niệu "tiết kiệm kali" khác như triamteren, amilorid là những thuốc ức chế trực tiếp bài tiết acid và kali tại ống lượn xa.

Mất các chất kiềm có thể gây nhiễm toan chuyển hóa cấp hoặc mạn tính. Ỉa chảy nặng hoặc hội chứng kém hấp thu của ruột thường gây nhiễm toan nhẹ hoặc trung bình do mất bicarbonat qua phân lỏng, phân lỏng có chứa 40 đến 60 meq bicarbonat mỗi lít. Mở thông niệu quản-đại tràng xích ma gây nhiễm toan do vừa tăng trao đổi clo với bicarbonat qua liên bào ruột, vừa có bệnh thận (bệnh lý tiết niệu do tắc, viêm bể thận). Tuy vậy, với kỹ thuật chuyển

niệu (urinary diversion) hiện đại hơn như tạo bàng quang bằng một quai ruột nhỏ đoạn hồi tràng, nhiễm toan không còn là vấn đề đáng ngại nữa. Các chất ức chế men carbonic anhydraza như acetazolamid gây nhiễm toan nhẹ hoặc trung bình do mất bicarbonat tăng lên trong nước tiểu.

Bảng 42-1. Các nguyên nhân gây nhiễm toan chuyển hóa

Khoảng trống anion tăng

I. Tăng sản xuất acid

A. Nhiễm toan do thể cetonic (ketoacidosis)

1. Đái đường
2. Ngộ độc rượu
3. Đói

B. Nhiễm toan do tăng acid lactic

1. Thứ phát do suy tuần hoàn hoặc hô hấp
2. Bị các bệnh lý khác (xem bài)
3. Các thuốc và các độc tố
4. Thiếu men

C. Ngộ độc (salixylat, ethylen glycol, methanol).

II. Suy thận

Khoảng trống anion bình thường (tình trạng tăng clo máu)

III. Rối loạn chức năng ống thận

A. Nhiễm toan do ống thận

B. Thiểu năng aldosteron

C. Các thuốc lợi niệu "tiết kiệm kali"

IV. Mất các chất kiềm

A. Ỉa chảy

B. Mở thông niệu quản - đại tràng xích ma

C. Các chất ức chế men carbonic anhydraza

V. Uống quá nhiều clorua amon và các acid amin chứa điện tích dương (cationic aminoacids)

Nhiễm toan có thể do dùng nhiều clorua amoni và lysin hoặc arginin hydroclorua là những chất tạo acid clohydric (HCl) trong quá trình chuyển hóa. Kiểu nhiễm toan này cũng có thể xảy ra khi nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch bằng các dịch truyền chứa một lượng quá nhiều các acid amin mang điện tích dương như lysin, arginin và histidin.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG ĐẶC TRƯNG VÀ CHẨN ĐOÁN. Có rất ít triệu chứng và dấu hiệu đặc hiệu cho nhiễm toan chuyển hóa. Chẩn đoán dựa vào nhận biết bệnh cảnh lâm sàng và các xét nghiệm phù hợp. Trong nhiễm toan chuyển hóa cấp tính, tăng thông khí thường thấy và đôi khi rất dữ dội (nhịp thở kiểu Kussmaul). Tuy vậy thường thì không thể phát hiện được hiện tượng tăng thông khí ở những bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa mạn tính qua khám thực thể dù có sự giảm thực sự PCO_2. Nhiễm toan cấp tính nặng gây ra nhiều triệu chứng không đặc hiệu từ mệt mỏi đến lú lẫn, đờ đẫn và hôn mê. Các biểu hiện tim mạch gồm: giảm khả năng co bóp cơ tim và giãn mạch dẫn đến suy tim và hạ huyết áp. Toan chuyển hóa mạn tính có thể không gây triệu chứng gì hoặc chỉ kèm theo mệt mỏi, chán ăn mặc dù khó xác định những triệu chứng này là do bản thân nhiễm toan hay do bệnh chính.

Những biểu hiện đặc trưng về xét nghiệm là giảm bicarbonat huyết tương và pH máu, cùng giảm PCO_2 bù trừ (xem hình 42-1). Tăng kali máu thường gặp do thoát kali từ tế bào vào máu. Hiện tượng này có thể che lấp sự giảm nhiều kali (xem chương 41). Hạ kali máu là một đầu mối của những bệnh có kèm theo mất nhiều kali như ỉa chảy hoặc đái đường chẳng hạn, hoặc những bệnh mà cơ chế điều hòa kali của thận bị thương tổn như nhiễm toan do ống thận hoặc uống quá nhiều các thuốc ức chế men carbonic anhydraza.

Khi nguyên nhân toan chuyển hóa không rõ ràng qua bệnh sử và bệnh cảnh lâm sàng thì việc tính toán các anion không đo được (khoảng trống anion) có thể giúp ích cho chẩn đoán phân biệt. Lượng anion không đo được được tính bằng nồng độ natri huyết tương trừ đi tổng lượng bicarbonat và clo huyết tương. Bình thường giá trị tính toán đó là từ 8 đến 16 mmol/l.

$[Na^+ - (Clo + bicarbonat) = 8 - 16$ mmol/l$]$.

Điện tích âm của protein huyết tương chủ yếu là albumin chiếm phần lớn lượng anion trong khoảng trống này. Các anion phosphat, sulfat, acid hữu cơ chiếm phần nhỏ hơn còn lại. Nếu nhiễm toan chuyển hóa do tăng sản sinh acid hoặc do suy thận [(mục I và II) trong bảng 42-1] thì khoảng trống anion thường tăng. Nếu nhiễm toan do tăng sản xuất acid thì tăng khoảng trống anion là do tích lũy trong huyết tương những anion của các acid khác nhau như acetoacetat hoặc lactat là những chất được sản

sinh ra nhanh hơn được chuyển hóa hoặc đào thải. Khi suy thận khoảng trống anion tăng do các anion của acid hữu cơ, phosphat, sulfat không được đào thải đúng mức. Trong tất cả các kiểu còn lại của toan chuyển hóa (từ mục III đến mục V trong bảng 42-1), khoảng trống anion bình thường vì không tăng sản sinh và cũng không giảm đào thải các acid hữu cơ, sulfat, phosphat. Nồng độ clo huyết tương tăng lên bằng khoảng nồng độ bicarbonat huyết tương bị giảm (nhiễm toan tăng clo máu: hyperchloremic acidosis).

Trong nhiễm toan cetonic do đái đường nhiều kiểu rối loạn toan kiềm có thể xảy ra, phụ thuộc cân bằng giữa sự sản xuất các anion acid cetonic và sự thải trừ chúng qua thận. Trong đa số các trường hợp, có sự rối loạn chức năng thận nên các anion được giữ lại dẫn đến nhiễm toan tăng khoảng trống anion trong đó mức tăng các anion không đo được của huyết tương khoảng chừng bằng mức giảm nồng độ bicarbonat. Những bệnh nhân mà chức năng thận không bị thương tổn có thể đến viện với một trong những nguyên nhân nhiễm toan tăng clo máu do thận thải trừ anion thể cetonic và giữ clo lại. Sau khi điều trị mất khối lượng và vì vậy sửa chữa rối loạn chức năng thận, đa số những bệnh nhân này có tăng clo máu với những mức độ nhất định do cùng cơ chế như trên.

ĐIỀU TRỊ

Việc điều trị nhiễm toan chuyển hóa phụ thuộc nguyên nhân và mức độ nặng. *Trong suy thận mạn* tính, nhiễm toan chuyển hóa nhẹ hoặc vừa không cần điều trị. Khi nồng độ bicarbonat huyết tương giảm dưới 15 meq/l, cần điều trị bằng cho uống các chất kiềm bicarbonat hoặc citrat natri. Liều lượng tăng dần tới khi nồng độ bicarbonat huyết tương ở mức 18 đến 20 meq/l. Ở nồng độ này, một số bệnh nhân có vẻ cải thiện về mặt triệu chứng, và sự mệt mỏi, chán ăn, yếu đuối có xu hướng giảm đi. Phải dè chừng tránh kiềm hóa huyết tương quá nhanh làm xuất hiện tetani. Lượng natri dư thừa cho cùng với các chất kiềm sẽ làm tăng huyết áp hoặc phù nặng thêm. Ở những bệnh nhân *nhiễm toan do ống thận*, loại 1 (ống lượn xa) nhiễm toan phải được điều trị càng hoàn chỉnh càng tốt để tránh tăng canxi niệu, nhuyễn xương, ứ đọng canxi tại thận (nephrocalcinosis) và sỏi thận. Trong nhiễm toan do ống thận loại 2 (ống lượn gần), thường không cần điều trị (xem chương 228). Bệnh nhân bị *suy thận cấp*, thông thường cũng không cần phải điều trị nhiễm toan đặc hiệu. Lọc máu được tiến hành để điều trị suy thận, phải duy trì nồng độ bicarbonat huyết tương phù hợp.

Nhiễm toan thể cetonic do đái đường đáp ứng nhanh với insulin nên đa số trường hợp không cần điều trị bằng các chất kiềm (xem chương 327). Tuy vậy, khi nhiễm toan quá nặng (pH dưới 7,1 hoặc nồng độ $[HCO_3^-]$ dưới 6-8 meq/l), thì điều trị bicarbonat đường tĩnh mạch là đúng. Nhiễm toan do ceton kết hợp với nghiện rượu đáp ứng nhanh với truyền đường và muối. Không cần insulin và cũng không được cho các chất kiềm trừ khi nhiễm toan quá nặng. Nhiễm toan tăng ceton do đói thường nhẹ và không đòi hỏi điều trị đặc hiệu.

Nhiễm toan tăng acid lactic thứ phát do suy hô hấp hoặc suy tuần hoàn sẽ được hồi phục nếu điều trị bệnh chính thành công (xem chương 328). Vì loại nhiễm toan này hay kết hợp với suy hô hấp hoặc suy tuần hoàn nặng nên tỷ lệ tử vong thường cao. Nhiễm toan tăng acid lactic xảy ra trong các bệnh khác thường không đáp ứng với điều trị. Đưa nhanh hàng vài trăm meq chất kiềm vào cơ thể có thể làm tăng nồng độ bicarbonat huyết tương ở một vài bệnh nhân nhưng ở những bệnh nhân khác tăng sản xuất acid lactic nhanh đến mức việc điều trị nhiễm toan trở thành khó khăn. Khi dùng quá nhiều chất kiềm gây quá tải tuần hoàn thì lọc máu có thể là có ích. Dù đưa kiềm vào nhanh, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân này vẫn cao.

Nhiễm toan do *ỉa chảy* hoặc do mất dịch tiết chứa nhiều kiềm ở phần trên ống tiêu hóa thường đi kèm mất khối lượng và mất kali. Cần phải điều trị các loại rối loạn điện giải này bằng truyền tĩnh mạch thích ứng với từng loại bất thường đặc hiệu của bệnh nhân. Một số điểm chung về điều trị bằng các chất kiềm đáng được nhấn mạnh. Thường nên bắt đầu bằng đường uống 1g bicarbonat natri, 3 lần mỗi ngày và tăng liều dần để duy trì nồng độ bicarbonat huyết thanh ở mức thích hợp. Một số bệnh nhân thấy bicarbonat natri gây khó chịu đường tiêu hóa trên. Dung dịch 10% citrat natri có thể dễ chịu hơn. Trong điều trị nhiễm toan chuyển hóa cấp tính bằng đường tĩnh mạch, bicarbonat là thuốc được ưa dùng. Lượng bicarbonat cần cho phụ thuộc mức độ nhiễm toan và những rối loạn nồng độ natri huyết thanh phối hợp. Thường thì nồng độ bicarbonat từ 50 đến 150 meq/l có thể là đạt khi bổ sung 1 đến 3 ống bicarbonat natri vào dung dịch đường. Nồng độ

bicarbonat trong các ống này là 1000 mcq/l (50 mcq/50ml). Các dung dịch bicarbonat này không bao giờ được cho mà không hòa loãng khi điều trị nhiễm toan vì truyền nhanh sẽ gây loạn nhịp tim nặng thậm chí gây tử vong, đặc biệt nếu cho một khối lớn qua ống thông tĩnh mạch trung tâm. Tổng lượng kiềm cần thiết để nâng nồng độ bicarbonat huyết tương có thể đánh giá nhờ hiệu quả điều trị gánh nặng toan. Khoảng một lượng acid tương đương hình như bị trung hòa bởi bicarbonat ngoại bào và các chất đệm nội bào (khi nhiễm toan nặng, một lượng acid lớn hơn có thể được trung hòa trong tế bào). Vì vậy, tính lượng kiềm cần thiết hợp lý bằng cách cho rằng khoảng một nửa sẽ nhận các proton trong các chất đệm ngoại bào và sẽ bị phá hủy, nửa còn lại sẽ làm tăng nồng độ bicarbonat huyết tương. Cho nên, cách tính sẽ là: milimol bicarbonat cần thiết bằng mức tăng nồng độ huyết tương mong muốn (milimol/l) nhân với 40% trọng lượng cơ thể. Con số 40% đại diện cho 2 lần lượng dịch ngoại bào. Thường không nên truyền đủ lượng kiềm để nâng nồng độ bicarbonat huyết tương đến mức bình thường. Vì quá tải natri có thể gây nên những tác dụng phụ như: nhiễm độc tim do hạ kali máu ở những người đã có mất kali sẵn, têtani ở những bệnh nhân suy thận hoặc hạ canxi máu và suy tim xung huyết. Hơn nữa, có thể xảy ra nhiễm kiềm. Nồng độ bicarbonat dịch não tủy không cân bằng với huyết tương ngay. Vì trung tâm hô hấp đáp ứng với cả tính acid của máu lẫn dịch não tủy nên vẫn tăng thông khí ở một mức độ nhất định khi bicarbonat huyết tương đang tăng. Nhiễm kiềm hô hấp loại này đôi khi có thể tồn tại một số ngày sau khi điều trị toan chuyển hóa. Trong nhiễm toan cấp tính do sản sinh quá mức các acid do chuyển hóa, việc điều trị thành công các rối loại tiên phát sẽ làm biến đổi chuyển hóa nhanh chóng lactat và các thể cetôn thành bicarbonat. Vì thế dùng lượng qúa lớn bicarbonat sớm trong điều trị sẽ có thể dẫn đến nhiễm kiềm chuyển hóa về sau, khi bicarbonat nội sinh đã được tái thiết do cải thiện chuyển hóa.

NHIỄM KIỀM CHUYỂN HÓA

SINH LÝ BỆNH HỌC. Nhiễm kiềm chuyển hóa thường khởi đầu do mất nhiều acid qua đường dạ dày và thận. Tuy nhiên việc đào thải bicarbonat khi nồng độ trong huyết tương cao thường là nhanh đến mức sự nhiễm kiềm sẽ không kéo dài trừ khi có sự tăng cường tái hấp thu bicarbonat hoặc tiếp tục sản sinh các chất kiềm với tốc độ cao. Trên lâm sàng, việc duy trì nhiễm kiềm chuyển hóa thường gặp nhất là do kích thích tái hấp thu bicarbonat vì thiếu khối lượng (thiếu clo). Trong khi mất khối lượng việc giữ natri tại thận chiếm vị trí cao hơn các cơ chế hằng định nội môi khác như sửa chữa nhiễm kiềm. Vì trong nhiễm kiềm, một lượng lớn natri huyết tương gắn liền với bicarbonat nên sự hấp thu hoàn toàn lượng natri được lọc ra đòi hỏi phải hấp thu cả bicarbonat nữa. Nhiễm kiềm tồn tại cho tới khi mất khối lượng được sửa chữa nhờ dùng clorua natri. Chất này làm giảm tính háo muối của ống thận và cung cấp clo làm anion thay thế để tái hấp thu cùng với natri, bicarbonat dư thừa từ đó mới được đào thải cùng với natri.

Bảng 42-2. Các nguyên nhân nhiễm kiềm chuyển hóa

I. Kết hợp với mất khối lượng (và clorua)
   A. Nôn hoặc dẫn lưu dạ dày
   B. Dùng thuốc lợi niệu
   C. Nhiễm kiềm sau tăng thán huyết

II. Kết hợp với cường nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng (hyperadrenocorticism)
   A. Hội chứng Cushing
   B. Cường aldosteron tiên phát
   C. Hội chứng Bartter

III. Mất kali nặng

IV. Dưa vào quá nhiều kiềm
   A. Cấp tính
   B. Hội chứng sữa - kiềm

Cơ chế chủ yếu khác có thể kéo dài nhiễm kiềm chuyển hóa là cường nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng (hypermineralocorticoidism). Các corticoid chuyển hóa khoáng kích thích bài tiết ion hydro tại thận. Ở những bệnh nhân có hoạt tính corticoid chuyển hóa khoáng quá tăng, sự tăng bicarbonat huyết tương khởi đầu bằng tăng mất các proton qua nước tiểu như các amoni và các acid chuẩn độ được. Kích thích bài tiết acid tại ống thận cũng tăng tái hấp thu bicarbonat và vì thế duy trì tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa. Bệnh nhân cường nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng không bị thiếu hụt khối lượng hoặc thiếu hụt clo. Vì vậy loại nhiễm kiềm chuyển hóa này không đáp ứng với điều trị bằng natri clorua.

Mối liên quan giữa kiềm chuyển hóa và kali chưa

được hiểu biết đầy đủ. Nhiễm kiềm và hạ kali máu thường xuất hiện đồng thời với nhau. Nhiễm kiềm có thể gây hạ kali và mất kali theo cơ chế được nêu trong chương 41. Mặt khác, mất kali có thể giúp kiềm chuyển hóa tồn tại vì kích thích bài tiết acid tại ống thận và vì thế tăng tái hấp thu bicarbonat. Liệu mất kali đơn thuần có gây nên nhiễm kiềm chuyển hóa hay không, điều này chưa biết rõ và nếu có như vậy, thường phải là giảm kali rất nặng.

Bù trừ bằng hô hấp bị hạn chế trong nhiễm kiềm chuyển hóa. Thông khí phế nang thì giảm còn PCO2 tăng. Tuy nhiên, do đáp ứng này bị tình trạng giảm oxy máu (hypoxia) hạn chế, nên PCO2 ít khi lên được đến mức 50-55 mmHg.

BỆNH SINH. Các nguyên nhân chính của nhiễm kiềm chuyển hóa được nêu trong bảng 42-2. *Nôn* và *dẫn lưu dạ dày* thường chỉ gây nên nhiễm kiềm nhẹ hoặc vừa, Nhưng với một số bệnh nhân, đặc biệt những người tăng bài tiết acid dạ dày, tức là bị loét dạ dày tăng acid hoặc hội chứng Zollinger-Ellison có thể bị nhiễm kiềm rất nặng. Việc mất acid clohydric của dịch vị mở đầu cho nhiễm kiềm. Nước và clorua natri mất qua chất nôn hoặc dịch hút từ dạ dày. Lúc đầu, natri cũng bị mất qua nước tiểu đi đôi với gia tăng bài xuất bicarbonat (do nồng độ bicarbonat huyết tương cao hơn ngưỡng tái hấp thu của ống thận). Các quá trình này gây thiếu khối lượng (clo) và làm tăng tái hấp thu bicarbonat ở ống thận vì thế nồng độ bicarbonat huyết tương được duy trì ở mức cao do mất acid clohydric từ dạ dày.

Nhiễm kiềm có thể gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng bất cứ *thuốc lợi niệu* nào ngoại trừ những thuốc ức chế đặc hiệu tái hấp thu bicarbonat như acetazolamid hoặc ức chế bài tiết các cation tại ống lượn xa như spironolacton hay triamteren. Các thuốc lợi niệu làm giảm khối lượng ngoại bào, ức chế tái hấp thu clo ở quai Henle hoặc ống lượn xa, nên làm tăng lượng dịch đến ống thận và các đoạn cầu thận xa hơn. Thiếu khối lượng và cường aldosteron đi kèm gây kích thích bài tiết proton ở các đoạn này tạo ra và duy trì tình trạng nhiễm kiềm. Nhiễm kiềm do uống các thuốc lợi niệu thường nhẹ. Đưa nhanh một lượng thuốc lợi niệu mạnh như acid ethacrynic vào đường tĩnh mạch bệnh nhân đang ăn chế độ kiêng natri có thể khiến nhiễm kiềm nặng hơn do mất nhanh clorua natri qua nước tiểu. Giảm đột ngột khối lượng ngoại bào làm tăng nồng độ bicarbonat huyết tương. Việc đào thải bicarbonat dư thừa qua thận được ngăn chặn theo cơ chế đã nêu ở phần trên.

Những bệnh nhân bị tăng thán huyết (hypercapnia) mạn tính do suy hô hấp có nồng độ bicarbonat huyết tương cao (xem "nhiễm toan hô hấp" ở dưới). Nếu hô hấp được cải thiện thì PCO2 giảm ngay. Tuy vậy, việc đào thải qua nước tiểu bicarbonat dư thừa sinh ra trước đó nhờ các cơ chế bù trừ của thận thường phải qua nhiều ngày. Ở những bệnh nhân đang ăn chế độ hạn chế muối hoặc điều trị thuốc lợi niệu mà bị thiếu khối lượng (hoặc clo) thì *nhiễm kiềm sau tăng thán huyết* loại này có thể tồn tại rất lâu trừ phi được bổ sung natri và kali clorua qua chế độ ăn. Cơ chế loại này cũng giống như cơ chế gây nhiễm kiềm dai dẳng do nôn đã mô tả trên đây.

Nhiễm kiềm thay đổi ở mức độ khác nhau ở những bệnh nhân có tăng hoạt tính nội tiết tố vỏ thượng thận chuyển hóa khoáng. Thường có nhiễm kiềm rất nhẹ hoặc vừa ở những bệnh nhân có hội chứng Cushing hoặc *cường aldosteron* tiên phát. Nhiễm kiềm nặng hơn có thể gặp ở những bệnh nhân bị tăng năng thượng thận nặng có u bài tiết ACTH kèm theo như ung thư xuất phát từ phế quản. Nhiễm kiềm vừa phải là điển hình ở những bệnh nhân bị *hội chứng Bartter.*

Dù nhiễm kiềm và giảm kali thường đi kèm với nhau nhưng giảm kali máu nhẹ và vừa không gây nhiễm kiềm chuyển hóa kéo dài. Tuy vậy, giảm kali máu quá nặng (nồng độ kali huyết tương từ 2 mcq/l trở xuống) có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Nhiễm kiềm kiểu này không đáp ứng với điều trị bằng clorua natri mà chỉ đáp ứng với điều trị bằng kali thôi.

Vì những lý do đã nêu, nhiễm kiềm do đưa chất kiềm vào không tồn tại lâu trừ phi cho lượng quá lớn. Khi chức năng thận bị hư biến, có thể bị nhiễm kiềm khi đưa vào một lượng kiềm nhỏ. Đó chính là cơ chế của hiện tượng nhiễm kiềm trong hội chứng sữa - kiềm, trong đó, bệnh thận tăng canxi máu và nhiễm kiềm xảy ra do thu nhận vào một lượng lớn chất kiềm dễ hấp thu. Bệnh thận làm hạn chế sự đào thải bicarbonat nên duy trì tình trạng nhiễm kiềm.

NHỮNG NÉT LÂM SÀNG ĐẶC TRƯNG VÀ CHẨN ĐOÁN Không có các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng đặc hiệu. Nhiễm kiềm nặng có thể gây vô cảm (apathy), lú lẫn, đờ đẫn. Nếu canxi huyết thanh ở mức độ giới hạn hoặc hạ, nhiễm kiềm nhanh sẽ gây tetani. Chẩn đoán nhiễm kiềm chuyển hóa phụ thuộc sự nhận biết bệnh cảnh lâm sàng và các xét nghiệm phù hợp. Nồng độ bicarbonat huyết tương tăng. PCO2 tăng khoảng 0,6 mmHg khi tăng bicarbonat 1 meq/l. Việc tăng PCO2 không đủ để

ngăn tăng kiềm máu (xem hình 42-1). Nồng độ kali huyết tương thường giảm nên điện tâm đồ thường cho thấy những thay đổi sóng T và sóng U điển hình của giảm kali máu (chương 178). Những thay đổi này có thể do chính bản thân nhiễm kiềm hoặc kết hợp với những hư biến vì chuyển hóa kali. Dù nồng độ bicarbonat huyết tương tăng nhưng pH nước tiểu thường dưới 7 ở những bệnh nhân bị nhiễm kiềm chuyển hóa dai dẳng. Hiện tượng "toan niệu nghịch thường" (paradoxical aciduria) này phản ánh thực tế là sự tái hấp thu bicarbonat hẳn là phải tăng lên nếu nhiễm kiềm chuyển hóa vẫn duy trì.

Chẩn đoán phân biệt thường dựa vào các đặc điểm lâm sàng như bệnh sử có nôn hoặc những biểu hiện của hội chứng Cushing. Do nồng độ clo niệu có thể là đầu mối có ích nếu chẩn đoán chưa rõ ràng. Khi nhiễm kiềm kết hợp với giảm khối lượng (mục I bảng 42-2) thì clo niệu thường thấp dưới 10 meq/l. Khi nhiễm kiềm là do cường vỏ thượng thận (hyperadrenocorticism) hoặc do giảm kali nặng (mục II và mục III), clo niệu thường cao hơn từ 20 meq/l trở nên.

ĐIỀU TRỊ Nhiễm kiềm chuyển hóa nhẹ và vừa ít khi đòi hỏi điều trị đặc hiệu. Ở những bệnh nhân nhiễm kiềm do nguyên nhân từ dạ dày, truyền dung dịch mặn thường là đủ để tăng cường sự đào thải bicarbonat qua thận và chữa nhiễm kiềm theo cơ chế đã nêu trên. Dùng clorua kali cũng có ích để điều trị và phòng nhiễm kiềm ở những bệnh nhân này và ở những người bị nhiễm kiềm do điều trị thuốc lợi niệu. Ở những bệnh nhân bị tăng năng tuyến thượng thận, nhiễm kiềm được điều trị nhờ điều trị đặc hiệu bệnh chính này. Trong hội chứng Bartter, hạ kali máu, hao phí kali và nhiễm kiềm có thể được sửa chữa một phần nhờ điều trị các chất ức chế men prostaglandin synthetaza như indomethacin. Bất cứ khi nào nhiễm kiềm và giảm kali xuất hiện đồng thời, thì phải điều trị giảm kali máu bằng clorua kali mà không dùng muối kali hữu cơ.

Trong một số hiếm trường hợp nhiễm kiềm chuyển hóa do mất dịch vị kéo dài, mức độ mất dịch vị nhiều khi nặng đòi hỏi phải được điều trị bằng các thuốc gây toan hóa bằng đường tĩnh mạch. Trong những trường hợp như vậy, có thể truyền chậm acid clohydric loãng hoặc các chất gây toan hóa như clorua amoni, hoặc hydroclorua arginin. Nhưng đa số bệnh nhân này có thể tránh phải điều trị các chất toan hóa bằng cách cho clorua natri hoặc clorua kali một cách phù hợp. Đối với những bệnh nhân đã thừa khối lượng hoặc cần tránh quá tải khối lượng thì có thể điều trị bằng acetazolamid để tăng cường đào thải bicarbonat qua thận.

NHIỄM TOAN HÔ HẤP

SINH LÝ BỆNH HỌC Suy giảm thông khí làm tăng PCO_2 ngay vì sự sản sinh chất này theo con đường chuyển hóa diễn ra rất nhanh. Nhiễm toan hô hấp cấp tính được điều biến trong một giới hạn nào đó nhờ các chất đệm tổ chức. Như được thấy từ đường đánh dấu nhiễm toan hô hấp cấp tính trong hình 42-1, hiện tượng đệm tức thì tại tổ chức chỉ làm tăng nhẹ bicarbonat huyết tương khoảng 1 meq/l nếu PCO_2 tăng 10 mmHg. Nếu tăng thán huyết vẫn tồn tại, thì khả năng đào thải acid của thận được tăng cường và tái hấp thu bicarbonat được kích thích. Qua nhiều ngày, bicarbonat huyết tương có thể tăng 3 meq/l khi PCO_2 tăng 10 mmHg. Vì thế hạn chế được mức độ toan máu. Tăng nồng độ bicarbonat huyết tương nhờ tăng hoạt tính thận thấy được qua sự khác biệt giữa các đường đánh dấu nhiễm toan hô hấp mạn tính và nhiễm toan hô hấp cấp tính.

BỆNH SINH (xem thêm bảng 215-1)

Nhiễm toan hô hấp *cấp* xảy ra bất cứ khi nào có giảm thông khí đột ngột. Nguyên nhân gồm ức chế trung tâm hô hấp do bệnh não, do thuốc, rối loạn thần kinh cơ và ngừng hô hấp tuần hoàn. Nhiễm toan hô hấp mạn tính xảy ra trong các bệnh phổi như tràn khí mạn tính, viêm phế quản vì trong các bệnh này có sự bất tương xứng giữa thông khí và tưới máu nên thông khí phế nang hữu hiệu bị giảm. Tăng thán huyết mạn tính cũng có thể do giảm thông khí phế nang tiên phát hoặc do giảm thông khí phế nang vì quá béo phì (hội chứng Pickwick). Những bệnh cấp hay mạn tính có đặc điểm chủ yếu là hạn chế quá trình trao đổi khí như xơ phổi mạn tính, viêm phổi, phù phổi thường gây giảm thán huyết (hypocapnia) hơn là tăng thán huyết. Trong những bệnh này, giảm oxy máu kích thích tăng thông khí. Vì CO_2 dễ khuếch tán hơn O_2 nhiều nên sự thải CO_2 được tăng cường dù có sự ngăn cản trao đổi khí. Tăng thán huyết chỉ xảy ra khi có sự mỏi mệt về hô hấp hoặc có bệnh cực kỳ nặng.

NHỮNG NÉT ĐẶC TRƯNG LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN Thường khó tách biệt những biểu hiện của nhiễm toan hô hấp với những biểu hiện giảm oxy máu phối hợp. Tăng thán huyết vừa phải, đặc biệt nếu xảy ra từ từ, có lẽ không có biểu hiện lâm sàng đặc hiệu nào. Khi PCO_2 vượt quá 70 mmHg, bệnh nhân trở nên lú lẫn, u ám ngày càng tăng. Có thể gặp giảm vận động. Phù gai có thể xuất hiện, hình như do tăng áp lực nội sọ dưới tác dụng của giãn mạch não là nét rất đặc biệt của tăng thán huyết. Có thể thấy giãn các mạch máu kết mạc và

trên mặt.

Chẩn đoán nhiễm toan hô hấp cấp tính thường rõ qua quan sát lâm sàng, đặc biệt nếu hô hấp bị ức chế rõ rệt. Bằng chứng labô cần để khẳng định là tăng PCO_2. Toan máu thường gặp ở những bệnh nhân bị tăng thán huyết cấp tính. Nhiễm toan trong ngừng tuần hoàn và hô hấp cấp tính thường là phối hợp giữa toan chuyển hóa tăng acid lactic và toan hô hấp cấp tính. Những bệnh nhân tăng thán huyết mạn tính thường bị tăng acid máu. Tuy vậy, một số người tăng thán huyết mạn tính nhẹ hoặc trung bình có thể có pH bình thường, thậm chí pH hơi tăng như có thể thấy trong hình 42-1. Cơ chế của hiện tượng bù trừ đầy đủ hoặc "bù trừ quá mức" trong các trường hợp này vẫn chưa biết. Tuy nhiên, pH tăng đáng kể ở những bệnh nhân tăng thán huyết mạn tính hầu như bao giờ cũng do biến chứng nhiễm kiềm chuyển hóa gây ra. Các thuốc lợi niệu, chế độ ăn hạn chế muối và nhiễm kiềm sau tăng thán huyết là những nguyên nhân phổ biến của loại rối loạn toan-kiềm phối hợp này.

Vì có khác biệt giữa nồng độ bicarbonat huyết tương trong tăng thán huyết cấp và mạn tính nên việc nhận định đúng các thông số toan kiềm trong nhiễm toan hô hấp phải phụ thuộc vào thông tin lâm sàng.

ĐIỀU TRỊ Quan điểm hợp lý duy nhất đối với điều trị nhiễm toan hô hấp là chữa bệnh chính. Trong ngừng tuần hoàn hô hấp, người ta nhất trí việc truyền nhanh chất kiềm. Trong những trường hợp khác, việc truyền kiềm nhanh không mang lại hiệu quả thực tế điều trị nhiễm toan hô hấp.

NHIỄM KIỀM HÔ HẤP

SINH LÝ BỆNH HỌC Giảm cấp tính nồng độ CO_2 làm giải phóng ion hydro khỏi các chất đệm tổ chức, hạn chế được tăng kiềm máu nhờ giảm bicarbonat huyết thanh. Nhiễm kiềm cấp tính cũng tăng cường phân hủy glucose, tăng sản sinh acid lactic và acid pyruvic làm hạ bicarbonat huyết thanh và làm tăng nồng độ huyết tương của các anion tương ứng lên 1 hoặc 2 milimol. Trong giảm thán huyết mạn tính, bicarbonat huyết tương giảm nhiều hơn vì PCO_2 tăng ức chế tái hấp thu và sản sinh bicarbonat tại ống thận. Cũng như trong nhiễm toan hô hấp, sự bù trừ đầy đủ hơn trong trạng thái cấp tính (hình 42-1).Trong giảm thán huyết cấp tính, bicarbonat huyết tương hạ 4 đến 5meq/l khi PCO_2 giảm 10mmhg. Sự giảm nồng độ bicarbonat huyết tương do hoạt động bù trừ của thận nhận thấy được qua sự khác nhau giữa các đường đánh dấu nhiễm kiềm hô hấp cấp và mạn tính trong hình 42-1.

BỆNH SINH Nhiễm kiềm hô hấp là do tăng thông khí cấp và mạn tính dẫn tới giảm PCO_2. Các nguyên nhân nhiễm kiềm hô hấp được trình bày trong bảng 42-3.

Bảng 42-3. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp

I. Giảm oxy máu

A. Cấp tính (như viêm phổi, hen, phù phổi).

B. Mạn tính (như xơ phổi, bệnh tim bẩm sinh có tím, ở trên cao).

II. Kích thích trung tâm hô hấp

A. Lo sợ

B. Sốt

C. Ngộ độc salixylat

D. Bệnh não, u não, viêm não, v.v...).

III. Gắng sức

IV. Nhiễm trùng huyết do vi khuẩn Gram âm

V. Xơ gan

VI. Có thai

VII. Thông khí nhân tạo quá mức.

NHỮNG NÉT ĐẶC TRƯNG LÂM SÀNG VÀ CHẨN ĐOÁN Phụ thuộc vào mức độ nặng và sự diễn biến cấp tính, tăng thông khí có thể có hoặc không biểu hiện lâm sàng. Trong nhiễm kiềm hô hấp cấp tính, hình ảnh lâm sàng đặc biệt hơn: bệnh nhân than phiền về dị cảm, tê bì, kiến bò, đau đầu nhẹ và nếu nhiễm kiềm khá nặng, có biểu hiện têtani. Nhiễm kiềm trực tiếp làm tăng tính dễ bị kích thích của thần kinh cơ. Chính tác dụng này, hơn là do giảm nhẹ nồng độ canxi ion hóa huyết tương do nhiễm kiềm gây nên, có lẽ là nguyên nhân chính của têtani. Nhiễm kiềm hô hấp nặng có thể gây lú lẫn hoặc mất ý thức có lẽ vì co thắt mạch não do giảm thán khí máu.

Chẩn đoán có thể nghi ngờ qua bệnh cảnh lâm sàng nhưng phải được khẳng định bằng định lượng hệ bicarbonat huyết tương. Người ta thấy giảm thán huyết đi cùng với nhiều mức độ kiềm máu khác nhau. Nồng độ bicarbonat huyết tương giảm nhưng ít khi xuống dưới 15 mmol/l.

ĐIỀU TRỊ Điều trị thành công duy nhất nhiễm kiềm hô hấp là loại trừ bệnh chính. Trong hội chứng tăng thông khí cấp tính, thì dùng thuốc an thần, an ủi người bệnh, và nếu các triệu chứng khá nặng, cho thở lại qua một túi nhỏ, thường chấm dứt được cơn.

Mục 7. Những thay đổi bệnh lý trong chức năng sinh sản và sinh dục

43. RỐI LOẠN KINH NGUYỆT VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG SINH DỤC Ở PHỤ NỮ

Những bệnh liên quan đến đường sinh dục phụ nữ thông thường có thể phân loại thành rối loạn kinh nguyệt, đau tiểu khung, rối loạn chức năng sinh dục hay vô sinh. Tuy nhiên, một rối loạn đơn độc như u cơ trơn tử cung chẳng hạn có thể biểu hiện bằng triệu chứng thuộc một hoặc nhiều bệnh nói trên. Ngoài ra, rối loạn hoạt động sinh dục có thể xen lẫn với những bệnh khác theo nhiều cách khác nhau. Một mặt, ở những phụ nữ có những bệnh liên quan tới những chức năng khác của đường sinh dục thì vấn đề cơ bản thì thực sự lại là rối loạn tình dục trầm trọng hay mâu thuẫn về hôn nhân. Mặt khác, những phụ nữ có biểu hiện bệnh thực thể nặng ở tiểu khung, như viêm tiểu khung thì có thể có vấn đề về chức năng tình dục như giao hợp khó và đau chẳng hạn, trên thực tế nó chỉ là một biểu hiện nhẹ của bệnh cơ bản.

Hoạt động sinh sản bình thường phụ thuộc vào tác động phù hợp của hệ thống thần kinh trung ương, các tuyến nội tiết và các cơ quan sinh dục, nên những bất thường về chu kỳ kinh nguyệt, rối loạn về chức năng sinh dục và vô sinh đều có thể là hậu quả của những rối loạn toàn thân và rối loạn tâm lý cũng như những khuyết tật nguyên phát ở các cơ quan nội tiết và sinh sản. Những thay đổi về nội tiết và sinh lý - bình thường hay bất thường - gặp trong tuổi dậy thì, trong tuổi hoạt động sinh dục và trong tuổi mãn kinh được bàn đến trong chương 331. Trong tâm của chương này là đánh giá bước đầu về những phụ nữ có rối loạn đường sinh sản.

RỐI LOẠN KINH NGUYỆT

Các rối loạn kinh nguyệt có thể chia thành chứng chảy máu tử cung bất thường và chứng vô kinh.

Chảy máu tử cung bất thường

Chu kỳ kinh nguyệt được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu kỳ kinh này đến khi bắt đầu kỳ kinh sau. Những phụ nữ bình thường ở lứa tuổi hoạt động sinh dục, thời gian trung bình là 28 ± 3 ngày, thời gian kinh trung bình là 4 ± 2 ngày, lượng máu mất trung bình là 40-100 ml. Trong suốt thời gian từ tuổi dậy thì đến tuổi mãn kinh, hầu hết các phụ nữ đều thấy có một hoặc nhiều đợt có chảy máu tử cung bất thường. Điều này định nghĩa cho bất cứ loại chảy máu nào vượt quá về tần số thời gian và lượng máu mất như đã mô tả ở trên. Việc quyết định xem một người chảy máu bình thường hay không là dựa vào mức độ trầm trọng và tần số những đợt chảy máu bất thường.

Khi nghi có chảy máu tử cung, điều chủ yếu trước tiên là phải xác định xem máu do người bệnh quan sát thấy có phải là chảy máu từ niêm mạc tử cung ra hay không. Phải loại trừ tất cả những nguồn chảy máu từ trực tràng, bàng quang, cổ tử cung và âm đạo. Một khi đã xác định được là máu chảy từ tử cung ra, thì còn phải loại trừ những rối loạn liên quan đến thai nghén (như dọa sẩy, sẩy thai sót rau hay chửa ngoài tử cung) bằng cách khám thực thể và làm các xét nghiệm thích hợp. Chảy máu bất thường ở tử cung cũng có thể là biểu hiện khởi đầu hay biểu hiện chính của một địa tạng chảy máu toàn thân. Những nguyên nhân còn lại của chảy máu bất thường ở tử cung sẽ rơi vào hai loại chung: loại có kèm những vòng kinh có phóng noãn và loại có kèm những vòng kinh không phóng noãn.

NHỮNG CHU KỲ KINH NGUYỆT CÓ PHÓNG NOÃN Chảy máu tử cung kèm những chu kỳ có phóng noãn thường xảy ra tự nhiên, đều đặn, có thể biết trước về thời gian và lượng máu chảy, và thường là có cảm giác khó chịu. Chảy máu trong những chu kỳ có phóng noãn là do tụt progesteron vào cuối giai đoạn hoàng thể với điều kiện niêm mạc tử cung đã được estrogen tác dụng từ trước trong giai đoạn nang noãn của chu kỳ. Khi có những rối loạn về

bệnh cảnh chảy máu kinh nguyệt mà chu kỳ kinh vẫn đều thì nguyên nhân thông thường là bệnh thực thể ở trên đường dẫn máu ra ngoài. Thí dụ: những tình huống ra huyết đều nhưng kéo dài và nhiều thường là do những bất thường ở tử cung như u xơ tử cung dưới niêm mạc, lạc nội mạc tử cung ở cổ tử cung hay polip niêm mạc tử cung. Mặt khác, nếu kinh nguyệt đều, biết trước được là lượng máu sẽ ít hay chỉ nhỏ giọt thì thường là do dính buồng tử cung hay chít cổ tử cung. Chảy máu từng đợt xen giữa những chu kỳ kinh nguyệt có phóng noãn thường do những tổn thương ở cổ tử cung và ở niêm mạc tử cung.

NHỮNG CHU KỲ KINH NGUYỆT KHÔNG PHÓNG NOÃN Chảy máu tử cung xảy ra không đều và không biết trước được về lượng máu và thời gian kéo dài của chảy máu được gọi là chảy máu tử cung do rối loạn cơ năng. Thường không kèm theo đau. Chảy máu tử cung do rối loạn cơ năng này thường là hậu quả của sự không chín nang noãn kèm theo không phóng noãn, xảy ra bất chợt hoặc mạn tính. Sự xụp đổ tạm thời của những hoạt động đồng bộ vùng dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng về nội tiết cần thiết cho những chu kỳ có phóng noãn hay xảy ra nhất vào những năm mới bắt đầu hành kinh, xung quanh thời kỳ mãn kinh hoặc thứ phát của những kích động khác nhau hay bệnh tật xen kẽ. Chảy máu tử cung do rối loạn cơ năng trong tuổi sinh sản có thể xảy ra trong nhiều bệnh thực thể tác động lên chức năng của buồng trứng, và hay gặp nhất là do tụt estrogen giữa kỳ. Chảy máu do tụt estrogen xảy ra khi có sự kích thích liên tục và kéo dài của estrogen lên niêm mạc tử cung mà không được làm gián đoạn do tụt progesteron một cách có chu kỳ. Thí dụ: sự sản sinh estrogen một cách không có chu kỳ không kèm theo phóng noãn có thể gặp trong bệnh buồng trứng đa nang.

Vô kinh Được gọi là vô kinh khi không thấy hành kinh vào tuổi 16, không cần quan tâm đến việc có hay không có những tính chất sinh dục phụ. Cũng gọi là vô kinh khi sau 6 tháng không hành kinh ở một người phụ nữ đã từng có kinh nguyệt đều trước đó. Gọi là vô kinh nguyên phát khi người phụ nữ chưa hành kinh lần nào; nếu mất kinh thì gọi là vô kinh thứ phát. Vì có một số rối loạn có thể vừa gây vô kinh nguyên phát, vừa gây vô kinh thứ phát, nên chúng tôi thích cách xếp loại chức phận dựa trên tính chất của khuyết tật, gọi là khuyết tật giải phẫu của đường dẫn máu (tử cung, cổ tử cung hay âm đạo), suy tổn ở buồng trứng và chứng không phóng noãn mạn tính.

Khuyết tật của đường dẫn máu gồm những khuyết tật bẩm sinh của âm đạo, màng trinh không thủng, vách ngăn ngang âm đạo, chít cổ tử cung, dính buồng tử cung, không có âm đạo hoặc không có tử cung và tử cung kém phát triển. Chẩn đoán một khuyết tật giải phẫu thường dựa vào khám thực thể và xác nhận bằng cách cho estrogen kết hợp với progestagen trong 21 ngày mà vẫn không thấy ra huyết.

Những nguyên nhân của *suy tổn buồng trứng* gồm có khó phát triển buồng trứng, thiếu hụt 17 alpha-hydroxylaza hay 17,20-desmolaza, hội chứng buồng trứng đối kháng và suy tổn sớm buồng trứng. Suy tổn buồng trứng gồm những rối loạn trong đó buồng trứng thiếu các tế bào mầm và những tế bào mầm đối kháng với FSH (hormon kích thích nang noãn). Chẩn đoán suy tổn buồng trứng gây vô kinh được xác định khi lượng FSH trong huyết tương cao hơn 40 milli đơn vị quốc tế/ml (mIU/ml).

Những phụ nữ có tình trạng *không phóng noãn mạn tính* (không phóng noãn kéo dài) sẽ không phóng noãn tự nhiên, nhưng có khả năng phóng noãn nếu được điều trị thích hợp. Ở một số bệnh nhân không phóng noãn mạn tính, sự sản sinh estrogen vẫn bình thường, nhưng estrogen này không được chế tiết một cách có chu kỳ. Ở những bệnh nhân khác, sự sản sinh estrogen đã thiếu hụt.

Những phụ nữ có sản sinh estrogen bình thường và được chứng minh bằng cách gây chảy máu tử cung sau khi ngừng cho progesteron, thì thông thường là có buồng trứng đa nang (xem hình 331-7). Một số nguyên nhân hiếm gặp là những khối u sản sinh hormon của buồng trứng và tuyến vỏ thượng thận.

Những phụ nữ thiếu sản sinh hoặc không sản sinh estrogen và từ đó, sau khi điều trị bằng progesteron không gây chảy máu kinh thì thường là có thiểu năng tuyến sinh dục do thiếu hormon hướng sinh dục của tuyến yên, gây ra bởi những rối loạn của tuyến yên hay của hệ thống thần kinh trung ương như khối u não, khối u ở tuyến yên (đặc biệt là những khối u tuyến sản sinh prolactin của tuyến yên), suy tuyến yên nguyên phát, hội chứng Sheehan.

ĐAU TIỂU KHUNG Đau tiểu khung có thể bắt nguồn từ tiểu khung hay từ một số vùng khác của cơ thể. Nguồn gốc từ tiểu khung gây đau thường có

bệnh sử gợi ý cho biết (thí dụ: thống kinh và đau khi giao hợp) và do khám thực thể phát hiện được, nhưng có một tỉ lệ nghi ngờ cao, có thể là từ những rối loạn ngoài tiểu khung dẫn đến tiểu khung như viêm ruột thừa, viêm túi mật, tắc ruột và viêm nhiễm đường tiết niệu (xem chương 5).

Đau tiểu khung "sinh lý" ĐAU KÈM THEO PHÓNG NOÃN (ĐAU GIỮA VÒNG KINH) Nhiều phụ nữ nhận thấy có khó chịu ở hạ vị khi phóng noãn, điển hình là đau âm ỉ vào giữa vòng kinh, đau khu trú ở một góc bụng, kéo dài từ vài phút đến nhiều giờ. Hiếm khi nặng nề hay tới mức mất khả năng làm việc. Mối liên quan giữa đau và cơ chế phóng noãn không rõ. Có thể là do dịch nang noãn chảy vào ổ bụng gây kích thích phúc mạc. Đau xảy ra vào giữa vòng kinh và trong một thời gian ngắn thường là những yếu tố để chẩn đoán.

ĐAU TRƯỚC VÀ TRONG KHI HÀNH KINH Ở những phụ nữ có phóng noãn bình thường, những triệu chứng về thân thể trong vài ngày trước hành kinh có thể không có ý nghĩa gì, nhưng cũng có thể làm cho mất khả năng lao động. Những triệu chứng này gồm có phù, cương vú và chướng bụng hoặc bục bội. Một triệu chứng hỗn hợp có chu kỳ của kích thích, suy sụp, bần thần được gọi là *hội chứng trước kinh*. Nguyên nhân chưa rõ nhưng có thể có vai trò của prostaglandin.

Sự co thắt trầm trọng làm mất khả năng làm việc ở những người có vòng kinh có phóng noãn, nhưng không thể chứng minh được là rối loạn gì ở tiểu khung, được gọi là *thống kinh nguyên phát*.

Đau tiểu khung do những nguyên nhân cơ giới Thống kinh trầm trọng kèm theo những bệnh ở tiểu khung được gọi là *thống kinh thứ phát*. Những nguyên nhân thực thể của đau tiểu khung được xếp vào các loại kết hợp với (1) tử cung, (2) phần phụ, (3) âm hộ hay âm đạo, và (4) thai nghén.

ĐAU TỬ CUNG Đau do nguyên nhân tử cung thường là mạn tính và liên tục, tăng lên khi hành kinh và khi giao hợp. Các nguyên nhân gồm có u xơ và cơ tử cung (đặc biệt là những khối u dưới niêm mạc và những u xơ thoái hóa), lạc nội mạc tử cung và chít lỗ cổ tử cung. Những viêm nhiễm của tử cung kết hợp với thủ thuật trong buồng tử cung sau khi nong và nạo, hoặc kết hợp với đặt vòng trong buồng tử cung, cũng có thể gây đau tử cung đáng kể (xem chương 331). Đau tiểu khung do ung thư niêm mạc tử cung và ung thư cổ tử cung thường là biểu hiện muộn của bệnh đã lan tràn (xem chương 331).

ĐAU PHẦN PHỤ Nguyên nhân đau hay gặp nhất ở phần phụ (vòi trứng và buồng trứng) là viêm nhiễm (xem chương 104). Viêm cấp tính vòi trứng-buồng trứng biểu hiện bằng đau bụng dưới, sốt, rét run, bắt đầu vài ngày sau khi hành kinh và hay bị nhất là do chlamydia và lậu cầu khuẩn gây bệnh, có kèm theo hoặc không kèm theo viêm mủ. Bệnh viêm nhiễm mạn tính ở tiểu khung là hậu quả của một tiến trình đơn giản hay của nhiều tiến trình liên tiếp của viêm nhiễm, và có thể biểu hiện bằng vô sinh kết hợp với đau tiểu khung mạn tính tăng lên mỗi khi hành kinh hoặc giao hợp. Khám thực thể có thể thấy phần phụ mềm mại, phần phụ nề, có kèm theo hoặc không kèm theo khối u. Bệnh viêm nhiễm tiểu khung có thể trở thành cấp cứu ngoại khoa nếu khối áp xe vòi buồng trứng vỡ gây viêm phúc mạc. Các khối u nang hay ung thư buồng trứng có thể gây đau tiểu khung, trở nên trầm trọng hơn khi bị xoắn hoặc bị vỡ khối u, cũng cần phải chẩn đoán phân biệt với chửa ngoài tử cung (xem ở dưới). Lạc nội mạc tử cung ở vòi trứng, buồng trứng hay ở phúc mạc có thể vừa gây đau bụng dưới mạn tính vừa gây vô sinh, độ lớn của mô bệnh không phải bao giờ cũng liên quan với mức độ trầm trọng của các triệu chứng. Đau do lạc nội mạc tử cung điển hình tăng khi hành kinh, và nếu những dây chằng sau của tử cung cũng bị thì đau tăng trong khi giao hợp.

ĐAU ÂM HỘ VÀ ĐAU ÂM ĐẠO Đau ở những vùng này hay gặp nhất là do viêm âm đạo, gây nên bởi các mầm bệnh như nấm, Trichomonas hay Gardnerella và điển hình là kết hợp với khí hư chảy qua âm đạo và ngứa. Viêm âm hộ hecpet (herpes), mào gà (condyloma acuminata) và các u nang hay áp xe của tuyến Bartholin cũng có thể gây đau âm hộ.

NHỮNG RỐI LOẠN LIÊN QUAN VỚI THAI NGHÉN Thai nghén cần phải được chẩn đoán phân biệt với đau tiểu khung ở những phụ nữ trong tuổi sinh sản. Dọa sẩy thai hay sẩy thai sót rau, thường biểu hiện bằng đau quặn tử cung, ra huyết hay ra một mảnh mô sau một thời kỳ mất kinh. Chửa ngoài tử cung có thể biểu hiện âm thầm và kết cục băng chảy máu vào ổ bụng và làm chết người mẹ.

Đánh giá đau tiểu khung gồm hỏi bệnh sử cẩn thận và khám tiểu khung. Điều này dẫn tới chẩn đoán

đúng đắn và có hướng điều trị thích hợp. Nếu mức độ đau trầm trọng và chẩn đoán không rõ ràng, thì phải theo dõi dấu hiệu bụng cấp tính (chương 5). Chọc dò cùng đồ sau được chỉ định khi nghi ngờ vỡ chửa ngoài tử cung. Nếu gặp trường hợp có khối phần phụ như khối chửa trong vòi trứng hoặc người bệnh béo bệu, làm cho không loại trừ được bằng cách khám tiểu khung thì khám siêu âm có thể giúp ích để đánh giá. Định lượng hormon hướng sinh dục rau thai (hCG) nhiều lần liên tiếp có thể có ích để xác định chẩn đoán chửa ở vòi trứng. Cuối cùng, soi ổ bụng và mở bụng thăm dò để chẩn đoán chỉ nên chỉ định trong trường hợp đau nhiều và kéo dài mà không xác định được nguyên nhân.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TÌNH DỤC

Một số phụ nữ có rối loạn chức năng tình dục, họ có những điều phàn nàn nhỏ liên quan đến đường sinh dục là điều làm cho thầy thuốc lưu ý đến những vấn đề tình dục. Mặt khác, rối loạn chức năng tình dục có thể được coi là nguyên nhân gây khó chịu ở bụng dưới, hoặc gây đau khi giao hợp, khi mà nguyên nhân hiện tại là một tổn thương thực thể. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều phụ nữ muốn tìm kiếm những lời khuyên của y tế, bởi vì những vấn đề tình dục có liên quan giữa y học và xã hội học.

Sự đáp ứng tình dục bình thường bắt đầu bằng khơi dậy tình dục gây ra sung huyết bộ phận sinh dục, mà kết quả là làm trơn âm đạo, chuẩn bị cho giao hợp. Sự làm trơn này là do có chất thoát dịch ở âm đạo. Sự làm trơn kết hợp với sự sung huyết ở đường sinh dục tạo nên sự khoái cảm trước khi tiến tới cực khoái. Những kích thích tình dục (nhìn, sờ mó, nghe và ngửi) cũng như sự lành mạnh của mô âm đạo, là những điều cần trước hết cho sự xung huyết ở bộ phận sinh dục và sự trơn láng của âm đạo. Trong bước thứ hai của đáp ứng tình dục, một loạt những co thắt không theo ý muốn của các cơ ở tiểu khung, chịu sự kiểm soát của hệ thống thần kinh tự động, dẫn tới hiện tượng cảm giác thích thú của vỏ não, được gọi là cực khoái. Sự kích thích trực tiếp hay gián tiếp vào âm vật là quan trọng để phát sinh ra cực khoái của người phụ nữ. Nói một cách đơn giản, rối loạn chức năng tình dục có thể do có trở ngại trong những giai đoạn khơi dậy hay cực khoái của đáp ứng tình dục. Rối loạn có thể là thực thể hay cơ năng, cũng có thể là cả hai.

Ốm đau làm suy yếu chức năng thần kinh như bệnh đái tháo đường hay chứng xơ cứng nhiều nơi, có thể ngăn cản sự khơi dậy bình thường của tình dục. Những bệnh tại chỗ ở tiểu khung như viêm âm đạo, lạc nội mạc tử cung, viêm vòi trứng-buồng trứng, có thể làm mất đáp ứng tình dục bình thường do chúng đã gây ra giao hợp đau. Những bệnh hệ thống làm suy yếu như ung thư và những bệnh tim mạch, có thể làm suy yếu đáp ứng tình dục một cách gián tiếp.

Thông thường hơn, mất đáp ứng tình dục bình thường là do những yếu tố tâm lý làm suy yếu sự khơi dậy tình dục. Những vấn đề này gồm có sự thông tin sai lạc, thí dụ: sự nhận thức về thỏa mãn tình dục là thấp hèn hoặc những cảm giác tội lỗi về những sự kiện sang chấn tâm thần trước kia như tội loạn luân, hãm hiếp hoặc có thai không mong muốn. Thêm vào đó, những phụ nữ đã được cắt tử cung trước kia, cắt vú trước kia có thể tự cảm thấy mình "không được hoàn chỉnh". Những quá khích như lo âu, suy sụp, mệt nhọc, những mâu thuẫn vợ chồng, mâu thuẫn giữa cá nhân với cá nhân, có thể dẫn tới tình trạng mất đáp ứng sung huyết và ngăn cản sự bôi trơn âm đạo. Những phụ nữ với những điều kiện trên thì không thể đạt được đáp ứng bình thường về tình dục, trừ khi họ được khuyên nhủ có tính chất nghề nghiệp của một người thầy thuốc gia đình, một nhà tâm lý học, một nhà tâm thần học, hay một thầy thuốc chuyên điều trị về tình dục.

Những vấn đề như trên cần được tiếp cận bằng sự cố xác định và làm giảm các kích động gây bệnh.

Không đạt được cực khoái là một dạng đặc biệt của rối loạn chức năng tình dục. Nhiều phụ nữ có hứng thú torng quan hệ tình dục ở những mức độ khác nhau tuy không trải qua cực khoái chỉ vì vui thích do có sự thân mật trong quan hệ thân yêu, đặc biệt với người mình yêu dấu. Tuy nhiên, đối với những phụ nữ khác thì coi là thất bại khi những quan hệ tình dục không đạt cực khoái, hoặc ít đạt cực khoái và không thỏa mãn. Trong nhiều trường hợp, thiếu cực khoái là do kích thích âm vật không đầy đủ và cần được chấn chỉnh bằng cách tham vấn và giáo dục cho người bệnh.

Một tồn tại đặc biệt "co thắt âm đạo", đau, co thắt không theo ý muốn của các cơ bao quanh lối vào của âm đạo là nguyên nhân hiếm gặp của giao hợp đau. Đó là một đáp ứng có điều kiện đối với một sự việc về tình dục đã kinh qua một cách sợ sệt thực sự hay tưởng tượng. Việc điều trị phải hướng

thẳng vào việc loại trừ đáp ứng có điều kiện đó bằng cách hướng dẫn bệnh nhân tự nong dần dần âm đạo kết hợp với điều trị những liên quan đến hôn nhân.

SỰ SINH SẢN Vấn đề về vô sinh được bàn luận chi tiết trong chương 331. Việc tiếp cận với những cặp vợ chồng vô sinh bao giờ cũng đòi hỏi phải đánh giá cả người chồng và người vợ. Việc đánh giá ban đầu là bệnh sử tỉ mỉ và khám thực thể. Bệnh sử gợi cho những thông tin về mật độ giao hợp, những đáp ứng tình dục của cả hai bên, việc sử dụng các phương tiện tránh thai hay những chất liệu bôi nhờn, những bệnh tật, ốm đau trước đó hay đã qua và tất cả những thuốc đã được sử dụng.

Những yếu tố liên quan với người chồng coi như chiếm một phần ba những vấn đề của vô sinh. Vì thế, một trong những biện pháp trong khám để phát hiện ở những cặp vô sinh là phân tích tinh dịch (xem chương 330). Việc đánh giá ban đầu ở phía nữ là thu thập tư liệu về những vòng kinh có phóng noãn. Một tiền sử kinh nguyệt đều, có chu kỳ, kinh nguyệt tự nhiên, biết trước được, thường nói lên những chu kỳ có phóng noãn, cần xác nhận bằng đường cong thân nhiệt cơ sở, sinh thiết niêm mạc tử cung đúng thời điểm hay định lượng progesteron trong huyết tương trong giai đoạn hoàng thể của vòng kinh. Cũng như vậy, có thể xác lập tình trạng rối loạn giai đoạn hoàng thể bằng những phương pháp này. Nếu người phụ nữ không phóng noãn, có thể thử kích thích phóng noãn bằng những phương pháp khác nhau, bao gồm clomiphen citrat, hormon hướng sinh dục của người mãn kinh, bromocryptin mesylat, hormon giải phóng LH (LHRH) hoặc cắt góc buồng trứng (chương 331).

Nguyên nhân thông thường nhất của vô sinh ở nữ giới là bệnh ở vòi trứng, thường do viên nhiễm (bệnh viêm tiểu khung) hay lạc nội mạc tử cung. Bệnh của vòi trứng có thể xác định bằng chụp tử cung vòi trứng hay bằng soi ổ bụng. Điều trị những nguyên nhân vô sinh do vòi trứng trước tiên là phẫu thuật.

Yếu tố cổ tử cung gây vô sinh được đánh giá bằng xét nghiệm sau giao hợp đúng thời điểm. Qua xét nghiệm này, người ta quan sát sự di động của tinh trùng trong chất nhầy cổ tử cung. Cũng có thể có những nguyên nhân miễn dịch gây vô sinh, được kiểm chứng bằng một số xét nghiệm. Có 10 phần trăm các cặp vợ chồng vô sinh không xác định được nguyên nhân.

Nguyện vọng tránh thai cũng là lý do phổ biến khiến người phụ nữ tìm cách sử dụng thuốc. Những phương pháp được dùng rộng rãi để hạn chế sinh sản gồm có (1) phương pháp dựa vào chu kỳ kinh, kỹ thuật xuất tinh ra ngoài, (2) các phương pháp dùng vật cản, (3) dụng cụ tử cung, (4) thuốc tránh thai steroid uống, (5) đình sản, và (6) lấy thai ra. Phần bàn luận về những phương pháp này và những biến chứng có thể có của mỗi phương pháp được trình bày trong chương 331.

44. LIỆT DƯƠNG VÀ VÔ SINH Ở NAM GIỚI

Một sự liên kết ngang nhau của sinh lý xảy ra (tâm lý, nội tiết, mạch máu và thần kinh) kiểm soát hoạt động tình dục và sinh sản bình thường ở nam giới. Trong chương này, tập trung trình bày những rối loạn tình dục ở nam giới. Xem các chương 45 "Những hình thái y học của tình dục" và chương 330, "Những rối loạn của tinh hoàn")

CHỨC NĂNG TÌNH DỤC

Chức năng tình dục bình thường Nói một cách đơn giản, chức năng tình dục bình thường ở nam giới có thể chia làm năm hiện tượng: dục tình, cương cứ, xuất tinh, cực khoái và giảm cương. Mỗi hiện tượng trên được đặt dưới một sự điều hòa khác nhau.

Trước tiên, sự ham muốn tình dục được điều hòa bởi các yếu tố tâm lý và bởi các hormon nam của tinh hoàn. Cắt bỏ tinh hoàn dẫn tới suy giảm ham muốn tình dục. Nhưng điều trị bằng testosteron thì ham muốn tình dục lại trở lại.

Giai đoạn hai, cương cứ, trước tiên là sự kiện thần kinh dẫn tới thay đổi cung cấp tuần hoàn cho dương vật khiến dương vật cương đầy huyết. Khía cạnh thần kinh của cương cứ được kiểm soát bằng các phản xạ và các kích thích tâm lý. Đoạn thần kinh cảm giác với các sợi bắt nguồn từ những tiểu thể pacini của dương vật và qua thần kinh thẹn để tới các hạch rễ bên của S2-S4. Nhánh ly tâm gồm những sợi thần kinh phó giao cảm trước hạch xuất phát từ S2-S4 khớp vào những đám rối thần kinh túi tinh, trong tuyến tiền liệt và vật hang. Từ đó, những sợi sau hạch đi tới các mạch máu của những vật hang.

Những sợi thần kinh ly tâm từ S3-S4 cũng đi trong thần kinh thẹn để tới các cơ ngồi hang và hành hang. Phân bố thần kinh giao cảm của bộ phận sinh dục nam bắt nguồn từ những sợi đi từ các cột bên của T12 và L1, cái gọi là trung tâm cương cử lưng-thắt lưng, tiếp nối với những đám rối quanh túi tinh trong tiểu khung. Những sợi thần kinh sau hạch phân bố vào cơ trơn của ống dẫn tinh, của túi tinh và cơ vòng trong của bàng quang. Phân bố thần kinh giao cảm có thể tác động cộng đồng với những thần kinh phó giao cảm cùng để điều hòa cương cử do những kích thích tâm lý khởi mào, nhưng không điều lệnh cương cử. Vì phần lớn những người đàn ông vẫn giữ được khả năng cương cử sau khi cắt toàn bộ thần kinh giao cảm hai bên. Hệ thống thần kinh trung ương tạo lập đáp ứng cương cử thông qua của con đường được nghĩ là đi xuống các cột bên của tủy sống. Tác động của hệ thống thần kinh trung ương có thể là kích thích, có thể là ức chế, vì thế những yếu tố tâm lý có tầm quan trọng trong cương cử.

Trong khi cương cử được hệ thống thần kinh phó giao cảm kiểm soát, thì sự biến đổi từ trạng thái mềm nhẽo thành trạng thái cương rắn là một hiện tượng vận mạch. Máu được dẫn tới dương vật qua những nhánh tận cùng của các động mạch thẹn trong bên phải và bên trái. Mô cương cử của dương vật gồm có hai vật hang nằm sát bên nhau ở lưng dương vật và của vật xốp bao quanh niệu đạo. Mô cương cử gồm một hệ thống không đều giống chất xốp của những khoang mạch nằm rải rác giữa các động mạch và tĩnh mạch.

Cương cử được khởi đầu bằng sự giảm đối kháng của động mạch mà kết quả là làm cho lượng huyết động mạch chảy tăng lên kèm theo với sự giảm luồng huyết thoát ra của tĩnh mạch. Yếu tố thần kinh dẫn truyền nào đã chịu trách nhiệm đối với những sự kiện này còn chưa được xác tỏ, những sự giãn cơ trơn của mạch máu hay của vật hang có thể là kết quả của các cơ chế polypeptid tác động trung gian kiểu beta-adrenalin, acetylcholin hay tác động vận mạch ruột. Hơn nữa, những chất đối kháng alpha-adrenalin có thể làm tăng luồng máu chảy vào các vật (hang và xốp) và gây cương cử. Giai đoạn ba, xuất tinh, dưới sự kiểm soát của hệ thống thần kinh giao cảm gồm hai quá trình, giải thoát tinh dịch và xuất tinh thực sự. Sự giải thoát tinh dịch là kết quả của sự co thắt các ống dẫn tinh, tuyến tiền liệt và các túi tinh tạo cho tinh dịch chảy vào niệu đạo. Xuất tinh thực sự là kết quả của sự co thắt các cơ của nền đáy chậu gồm những cơ hành hang và ngồi hang. Sự xuất tinh ngược vào bàng quang bị ngăn cản bởi sự đóng một phần cổ bàng quang do những thần kinh giao cảm tác động.

Giai đoạn bốn, cực khoái là một hiện tượng cảm giác của vỏ não trong đó sự co thắt nhịp nhàng của những cơ hành hang và ngồi hang được nhận cảm thú vị. Điều này hoàn toàn tâm lý. Cực khoái có thể xảy ra trong trường hợp không có cương cử, không có xuất tinh hay khép đóng cổ bàng quang. Sự kiện này cũng giải thích tại sao một số thuốc ngăn cản cương cử hoặc ngăn cản xuất tinh mà cũng không làm trở ngại gì cho cực khoái.

Sự mềm xìu của dương vật xảy ra sau cực khoái có thể là hậu quả của sự co thắt các tiểu động mạch cung cấp máu cho mô cương cử, khiến máu tĩnh mạch chuyển đi làm rỗng các xoang mạch của dương vật và dương vật trở thành mềm nhẽo. Tiếp sau cực khoái là thời kỳ trơ, thay đổi tùy tuổi, tùy hoàn cảnh thể lực và những yếu tố tâm lý. Trong thời kỳ này, hiện tượng cương cử và hiện tượng xuất tinh bị ức chế.

LIỆT DƯƠNG Rối loạn tình dục ở nam giới thường được gọi là *liệt dương* . Biểu hiện theo nhiều hình thức khác nhau: mất ham thích, không có khả năng cương cử hoặc không duy trì được cương cử, xuất tinh sớm, không chảy tinh dịch, không đạt cực khoái. Nhiều người bệnh than phiền cùng một lúc không phải chỉ có một bất thường nói trên. Những than phiền này có thể xảy ra sau những bệnh mạn tính hay những bệnh làm suy nhược, hậu quả của những rối loạn đặc hiệu trong hệ thống tiết niệu sinh dục hay nội tiết, hay rối loạn tâm thần. Trong mọi trường hợp cần phải loại trừ những nguyên nhân thực thể (và trong một số trường hợp có thể điều chỉnh được hay điều trị được).

Mất ham thích Vì androgen có ảnh hưởng lớn đến sự ham thích tình dục ở nam giới, nên khi có giảm ham thích tình dục có thể chứng tỏ có suy giảm androgen, hoặc do bệnh ở tuyến yên, hoặc bệnh ở tinh hoàn. Có thể chứng nghiệm bằng cách định lượng testosteron và hormon hướng sinh dục trong huyết tương. Tuy vậy, mức độ testosteron cần thiết để duy trì đòi hỏi tình dục thông thường thấp hơn lượng testosteron cần thiết để kích thích đầy đủ tuyến tiền liệt và các túi tinh, nên khi có hiện

tượng mất đòi hỏi tình dục do thiểu năng tuyến sinh dục cũng có thể có hiện tượng mất chảy tinh dịch. Ngược lại, nếu lượng tinh dịch bình thường thì không có nghĩa là những yếu tố nội tiết đã là thủ phạm của rối loạn chức năng tình dục.

Thiếu cương cứ Những nguyên nhân thực thể gây mất khả năng cương cứ có thể xếp theo nội tiết, dùng thuốc, tại chỗ, thần kinh và mạch máu (bảng 44-1).

Những nguyên nhân nội tiết do thiếu hụt hoạt động tinh hoàn dẫn tới liệt dương thường gây những thay đổi sâu sắc, do đó, các rối loạn này phát hiện không khó khăn (chương 330). Tuy nhiên, tăng prolactin huyết có thể gây liệt dương ở một số bệnh nhân có khối u tuyến yên, mà khi khám thực thể không thấy biểu hiện gì rõ ràng (xem các chương 321 và 332); tăng prolactin huyết ức chế sản sinh LHRH (hormon giải phóng LH), làm cho hormon hướng sinh dục và testosteron trong huyết tương ở mức bình thường thấp. Điều trị bằng bromocryptin mesylat, một chất hỗ trợ dopamin có thể làm hạ thấp nồng độ prolactin và làm khỏi liệt dương ở một số bệnh nhân.

Một số thuốc gây liệt dương trong đó có các kháng histamin, thuốc hạ huyết áp, chất kháng acetylcholin, các nhân tố gây bệnh tâm thần, những thuốc gây quen và gây nghiện. Cách giải thích thông thường là do ức chế thần kinh giống hệt như trường hợp những thuốc có tác dụng phó giao cảm ngoại vi, như những thuốc kháng thư giãn có ba vòng. Một số thuốc khác có thể tác động bằng cách làm tăng tiết prolactin. Không rõ có phải liệt dương do các chất gây nghiện gây ra như rượu, methadon và heroin là do giảm mức testosteron hay là do tình trạng của người bệnh.

Những bệnh của dương vật gây liệt dương hầu hết bao giờ cũng chẩn đoán được qua hỏi tiền sử và khám thực thể, trong đó có thủ dâm, chấn thương dương vật và bệnh Peyronie.

Nhiều loại rối loạn thần kinh có thể gây liệt dương, trong đó có những tổn thương ở thùy thái dương trước, những rối loạn tủy sống, suy tiếp nhận cảm giác, có thể gặp trong bệnh thần kinh do đái tháo đường và tabes dorsalis hay hư tổn ở những thần kinh phó giao cảm, chẳng hạn như sau những phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt. Cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo, lại không gây liệt dương thực thể. Hơn nữa, thần kinh phân nhánh vào dương vật (nervi erigentes) chạy qua cuống bên của tuyến tiền liệt, và khi những thần kinh này được an toàn trong phẫu thuật tận gốc tuyến tiền liệt thì khả năng giao hợp vẫn được bảo tồn trong đa số người. Nếu tủy sống bị tổn hại ở phía bên trên vùng lưng-thắt lưng, những cương cứ phản xạ có thể xảy ra. Tổn hại lan tràn ở tủy sống có thể dẫn tới liệt dương hoàn toàn. Bệnh đái tháo đường được bình luận đặc biệt. Loại này nhiều tới mức một nửa những người đái tháo đường trong vòng 6 năm kể từ khi phát bệnh đã bị liệt dương. Liệt dương có thể là biểu hiện đầu tiên của chứng thần kinh do đái tháo đường. Tuy nhiên, khám xét thần kinh cẩn thận, kể cả đo đồ thị bàng quang (cystometrogram) vẫn thường không thấy được những rối loạn thần kinh khác. Nhiều bệnh lý đa thần kinh khác mô tả trong chương 354 có những hậu quả tương tự.

Suy mạch máu gây liệt dương, vì luồng máu đổ vào mạch của dương vật đã không đủ để đạt (hoặc duy trì) trạng thái cương cứ. Mẫu đầu tiên của thiếu máu cho dương vật là hội chứng Deriche. Ở đây, trở kháng của luồng máu vào dương vật là do tắc phần chót của động mạch chủ. Thường biểu hiện bằng đi lặc và liệt dương. Cũng có khi xuất hiện triệu chứng riêng biệt nhau. Cũng như trên, tắc những mạch máu nhỏ cung cấp máu cho dương vật cũng có thể dẫn tới liệt dương. Cùng với bệnh chứng thần kinh, suy mạch máu cũng dẫn tới liệt dương ở nhiều người có bệnh đái tháo đường. Có thể dùng kỹ thuật Doppler để phát hiện giảm luồng máu tới dương vật. Do đồng thời huyết áp động mạch của dương vật và huyết áp động mạch quay. Đem chia huyết áp động mạch dương vật cho huyết áp động mạch quay sẽ được một chỉ số. Chỉ số này là bình thường khi cao hơn 0,75. Khi chỉ số dưới 0,6 thì gợi ý có liệt dương do nguyên nhân mạch máu. Nếu chỉ số nằm giữa 0,6 và 0,75 thì không xác định được. Do có sự gối lên nhau của các kết quả bất thường này với những kết quả bất thường của những người nhiều tuổi mà không liệt dương, nên không thể chắc chắn rằng suy động mạch là nguyên nhân liệt dương ở một số đối tượng được nêu. Những trị số bình thường sẽ loại trừ được suy động mạch; những trị số bất thường đòi hỏi phải được chụp động mạch để xác định.

Xuất tinh sớm ít khi có nguyên nhân thực thể. Thường liên quan với nỗi lo âu về hoàn cảnh tình dục, những sự mong chờ vô lý về hoàn thiện hay

rối loạn xúc động. Một số phương thức điều trị khác nhau đã được Levine mô tả.

Không ra tinh dịch Triệu chứng này có thể xảy ra do (1) xuất tinh ngược chiều, (2) cắt thần kinh giao cảm, (3) thiếu androgen, (4) thuốc. Xuất tinh ngược chiều có thể xảy ra sau phẫu thuật cổ bàng quang hay phát triển tự nhiên ở người bị đái tháo đường. Thấy tinh trùng trong nước tiểu sau giao hợp cho phép xác định chẩn đoán. Sau cắt bỏ thần kinh giao cảm hay đôi khi sau phẫu thuật mở rộng phía sau phúc mạc bị mất những nhánh thần kinh tự động của tuyến tiền liệt và các túi tinh, làm cho các cơ trơn không co thắt được trong thời điểm xuất tinh. Thiếu androgen làm cho giảm các chất chế tiết của tuyến tiền liệt và các túi tinh, và làm giảm lượng dịch tinh. Cuối cùng những thuốc như guanethidin, phenoxybenzamin và phenolamin thì chủ yếu là làm suy kém xuất tinh hơn là ảnh hưởng đến cương cứ và ham thích tình dục.

Không có cực khoái Nếu ham thích tình dục và chức năng cương cứ vẫn bình thường thì hiện tượng không có cực khoái là do rối loạn tâm thần.

Mất hiện tượng giảm cương Bệnh cường dương vật là một hiện tượng cương kéo dài và đau, thường không liên quan với hoạt động sinh dục. Bệnh cương dương vật thường không rõ nguyên nhân nhưng có thể kèm theo bệnh thiếu máu có hồng cầu hình lưỡi liềm, ung thư bạch cầu hạt mạn tính hay tổn thương ở tủy sống. Rối loạn được coi như thứ phát của hiện tượng đông máu trong mạng mạch của dương vật. Cương cứ kéo dài làm giập vỡ mạng mạch và có thể dẫn tới xơ hóa rồi liệt dương. Phẫu thuật sớm để làm giảm nhẹ bệnh cương dương vật bằng các biện pháp nội shunt, có thể dề phòng được hậu quả liệt dương.

Đánh giá liệt dương Nguyên nhân phổ biến nhất của liệt dương kéo dài là do sự lo âu hay trạng thái suy sụp. Những điều kiện liên quan mật thiết này có thể được chẩn đoán bằng những tiêu chuẩn nêu trong chương 11. Những yếu tố tâm lý khác như không quan tâm đến bạn tình, lo sợ về bất lực tình dục, bất hòa hôn nhân, chuyển hướng thái độ tình dục, lo lắng, mệt mỏi và ốm yếu thường tác động theo các cách kết hợp khác nhau làm giảm khơi dậy tình dục. Điểm xuất phát chủ yếu của đánh giá liệt dương là phân biệt những trường hợp do các yếu tố tâm lý với những trường hợp do các nguyên nhân thực thể (bảng 44-1). Thông thường sự phân biệt này được tiến hành dựa trên bệnh sử. Từ tuổi niên thiếu đến tuổi tám mươi, cương cứ xảy ra trong giấc ngủ bình thường. Hiện tượng này được gọi là *cương dương vật ban đêm* xảy ra trong giấc ngủ nhấp nháy mắt, tổng thời gian cương vào quãng 100 phút mỗi đêm. Do đó, nếu người liệt dương cho biết tiền sử có những lần cương cứ rắn chắc trong số trường hợp nào đó (thường khi tỉnh dậy vào sáng sớm), những hệ thống tâm lý, thần kinh ly tâm và tuần hoàn trung gian cho cương cứ vẫn không bị tổn hại, thì rối loạn chức năng có thể là do rối loạn tâm thần. Ở những bệnh nhân này, khám thực thể và xét nghiệm đều có bị hạn chế (những bệnh nhân bị chứng bệnh thần kinh cảm giác có thể mắc chứng cương cứ ban đêm).

Nếu tiền sử cương cứ ban đêm còn đáng nghi ngờ, có thể kiểm định bằng cách dùng một máy đo độ căng gắn với một máy ghi. Cách khác, có thể bọc dương vật bằng giấy chọc thủng có dán keo. Nếu qua ba đêm liền không thấy chỗ giấy thủng bị toác thì hướng nghĩ tới không có cương cứ ban đêm. Mặc dầu có thể có những kết quả âm tính giả và dương tính giả, những phương pháp này cũng giúp để phân biệt liệt dương do nguyên nhân tâm lý hay nguyên nhân thực thể. Điều thú vị là người bị liệt dương do tâm lý có thể trải qua nhiều cương cứ ban đêm và cương cứ lâu hơn người bình thường. Những yếu tố khác thuận lợi cho liệt dương thực thể gồm có mức độ rối loạn cương cứ tương tự trong mọi trường hợp, khởi đầu không kèm theo bất cứ một triệu chứng đặc biệt nào về tâm thần, có thời kỳ trước kia hoạt động cương cứ bình thường và có ham thích tình dục tồn tại vững bền.

Trong khi suy ra một nguyên nhân thực thể, vấn đề chủ yếu là chẩn đoán phân biệt nguyên nhân (bảng 44-1). Về tiền sử cần thăm dò về những triệu chứng của bệnh đái tháo đường, những triệu chứng của bệnh thần kinh hay rối loạn chức năng bàng quang, những triệu chứng có thể quy cho hệ thống mạch máu như chứng đi lặc giản cách và những triệu chứng của bệnh tại chỗ, như bệnh cương dương vật tự nhiên chẳng hạn. Hỏi kỹ tiền sử về dùng thuốc và hỏi những phẫu thuật trong quá khứ có thể gây ra tổn hại thần kinh.

Khám thực thể gồm khám tỷ mỉ bộ phận sinh dục để phát hiện những bất thường của dương vật. Cần nắn tinh hoàn để biết kích thước và tìm khối bất thường; nếu chiều dài của tinh hoàn nhỏ hơn 3,5cm,

phải coi là có thiểu năng tuyến sinh dục. Cần tìm xem có dấu hiệu nữ tính hóa không, như to vú và phân bố lông tóc bất thường của cơ thể. Cần lấy mạch ở mọi nơi, trong đó có lấy mạch dương vật bằng cách ấn ngón tay cái và ngón tay trỏ vào hai bên của đường giữa dương vật, như thế là vào cả hai vật hang. Tuy vậy, chỉ có một đoạn của những động mạch lưng nông đến tới vật hang nên dù có bắt thấy mạch lưng dương vật bình thường cũng không loại trừ được tắc động mạch hang ở sâu. Nếu qua tiền sử và khám thực thể thấy cần có chỉ định tìm nguyên nhân mạch máu, thì có thể dùng phương pháp Doppler hay chụp động mạch.

Bảng 44-1. Một số nguyên nhân thực thể gây liệt dương ở nam giới

I - Những nguyên nhân nội tiết
- A - Suy tinh hoàn (nguyên phát hay thứ phát)
- B - Tăng prolactin huyết

II - Thuốc
- A - Các kháng histamin
  1. Cimetidin
  2. Diphenhydramin
  3. Hydroxyzin
- B- Thuốc chống tăng huyết áp
  1. Clonidin
  2. Methyldopa
  3. Propanolol
  4. Reserpin
  5. Spironolacton
  6. Thiazid
- C - Thuốc kháng acetylcholin
- D - Thuốc chống suy sụp thần kinh
  1. Amitriptylin
  2. Doxepin
  3. Isocarboxazid
- E - Thuốc chống bệnh tâm thần
  1. Clorpromazin
  2. Haloperidol
  3. Thioridazin
- F - Thuốc trấn an thần kinh
  1. Diazepam
  2. Thuốc ngủ (barbituric)
  3. Clordiazepoxid
- G - Các thức gây quên và gây nghiện.
  1. Rượu
  2. Methadon
  3. Heroin

III - Những bệnh của dương vật
- A - Bệnh cương dương vật có từ trước
- B - Chấn thương dương vật
- C - Bệnh Peyronie

IV - Những bệnh thần kinh
- A - Những tổn thương ở thùy thái dương trước
- B - Những bệnh của tủy sống
- C - Mất tiếp nhận cảm giác
  1. Bệnh đái tháo đường và một số bệnh đa thần kinh khác nhau
  2. Tabes sống lưng (tabes dorsalis)
  3. Bệnh của hạch rễ sống lưng
- D - Bệnh của thần kinh cương cử
  1. Cắt bỏ tuyến tiền liệt hoàn toàn
  2. Phẫu thuật trực tràng và đại tràng sigma
  3. Phẫu thuật tạo vòng động mạch chủ

V - Bệnh mạch máu
- A- Hội chứng Leriche

Khám thần kinh, có thể bằng cách đo trương lực của cơ vòng hậu môn, cảm giác đáy chậu, phản xạ hành hang. Phản xạ này được tìm bằng cách bóp nén vào quy đầu và xem mức độ co thít của cơ vòng hậu môn. Khám bệnh thần kinh ngoại vi gồm phát hiện sự yếu của các cơ tận, mất phản xạ gân chân và những chứng nghiệm về suy giảm cảm giác rung, cảm giác vị trí, cảm giác sờ và cảm giác đau (xem chương 354). Trong trường hợp không có rối loạn thần kinh bàng quang xảy ra đồng thời, thì điện cơ đồ ghi dấu hiệu vùng xương cùng của phản xạ hành hang có thể là phương pháp có ích kèm theo, để phát hiện bệnh thần kinh ngoại vi khu trú; phương pháp gồm có đo những độ tiềm tàng trong trả lời của cơ hành hang tiếp sau kích thích điện đối với quy đầu, mặc dầu phương pháp này chưa được nghiên cứu đầy đủ; nếu chứng nghiệm cho biết là bất thường thì việc cải thiện của phẫu thuật tái lập

tuần hoàn là không chắc chắn.

Đánh giá bằng xét nghiệm cận lâm sàng có lẽ ít có giá trị. Định lượng testosteron trong huyết thanh trong trường hợp không có triệu chứng nữ tính hóa, hay thiểu năng tuyến sinh dục thì ít giá trị.

Điều trị liệt dương Trừ trường hợp có thiểu năng tuyến sinh dục thì việc điều trị nội khoa bằng androgen chỉ mang lại lợi ích hơn chút ít so với dùng thuốc an ủi. Nếu có khối u tuyến yên sản sinh prolactin thì lại khác, phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc điều trị bằng bromocriptin thường đem lại kết quả hồi phục khả năng sinh dục. Phẫu thuật có thể có ích trong điều trị giảm khả năng tình dục do tắc động mạch chủ, tuy nhiên phẫu thuật động mạch chủ có thể làm mất hơn là làm cải thiện khả năng tình dục, nếu thần kinh tự động phân bố vào dương vật bị tổn hại. Biến chứng này được giảm xuống tối thiểu nếu cắt nội mạc động mạch hoặc trong phương pháp ghép, việc làm phục hồi đoạn cuối được tiến hành ở trên gốc của các động mạch chậu ngoài.

Một kỹ thuật mổ có ích để cải thiện khả năng sinh dục trên những người bệnh đã bị trơ với điều trị, như ở những người bị bệnh thần kinh do đái tháo đường là ghép một dương vật giả, đưa vào giữa các vật (hang, xốp)một đoạn que nhỏ và túi bằng chất silastic. Người bệnh cần được thông báo cho biết rằng dụng cụ chỉ giúp tránh ỏẵn trong khi giao hợp và không bao giờ cho được tình trạng cương cứ đầy đủ. Ngoài ra, tỷ lệ biến chứng cũng cao trong một số lô sản xuất. Hiện tại, người ta đã sáng chế ra một loại dụng cụ bơm phồng ở cả hai bên của vật hang, vật xốp. Một bình chứa dụng cụ được đặt vào khoang quanh túi tinh và những cái bơm được đặt trong bìu. Nhờ những cái bơm này, dương vật có thể trở thành cứng gần như hoàn toàn vào thời điểm thích hợp và nới giãn ra sau giao hợp. Tiêm papaverin cùng với phentolamin hoặc tiêm phentolamin vào vật hang có thể gây cương tạm thời dương vật, đủ cho giao hợp đối với những bệnh nhân liệt dương không do nguyên nhân mạch máu. Không biết việc tiêm những chất này có đủ để xử trí rối loạn tình dục không, chưa rõ ràng.

Trong một nhóm lớn những trạng thái lo âu và bệnh suy sụp thần kinh, những biện pháp hướng tới việc làm giảm nhẹ chúng có thể làm phục hồi khả năng sinh dục, và việc thẩm vấn, giáo dục tình dục, tâm lý liệu pháp đều có ích trong việc làm giảm nhẹ những yếu tố bệnh sinh tâm lý.

SỰ SINH SẢN

Tại Mỹ có khoảng một phần mười những cặp vợ chồng vô sinh và khoảng một phần mười khác có ít con hơn là mong muốn. Nguyên nhân vô sinh do người chồng chiếm khoảng một phần ba những cặp vợ chồng này.

Vô sinh có thể do những rối loạn của hệ thống vùng dưới đồi-tuyến yên, của tinh hoàn hay do những bất thường của hệ thống xuất tinh (bảng 330-1). Khi nắm tiền sử, người thầy thuốc cần thu thập thông tin về thời gian vô sinh, khả năng có thể sinh sản trước khi cưới của cả người chồng và người vợ, có mắc bệnh gì hoặc bị bệnh bẩm sinh gì có thể dẫn tới vô sinh không, kỹ thuật và mật độ giao hợp và lịch sử vô sinh trong gia đình. Để loại trừ những bất thường hiển nhiên của hệ thống nội tiết, khám thực thể sẽ đánh giá sự phân bố lông tóc, chứng to vú, phát triển bìu và dương vật, vị trí của lỗ niệu đạo, ống dẫn tinh và mào tinh có bình thường không. Kích thước của mỗi tinh hoàn cũng cần được đánh giá. Vì các ống sinh tinh chiếm tới hơn 75 phần trăm thể tích của tinh hoàn, nên giảm kích thước của tinh hoàn (chiều dài dưới 3.5cm) là điều chứng tỏ có suy chức năng sản sinh tinh trùng của tinh hoàn. Cuối cùng, khám bệnh nhân trong tư thế đứng thăng bằng, thì thủ thuật Valsava có thể sử dụng để phát hiện phình tĩnh mạch.

Phân tích tinh dịch cho phép đánh giá bán định lượng mức độ trầm trọng của rối loạn chức năng. Thường được coi là bình thường khi tinh dịch ban đầu đông vón, về sau loãng ra, thể tích từ 2 đến 5ml, số lượng tinh trùng trên 20 triệu trong 1 millilit, trên 60% tinh trùng hoạt động mạnh và hơn 60% tinh trùng bình thường về hình thái. Nếu xét nghiệm không thấy tinh trùng thì gọi là *không có tinh trùng.* Nếu số lượng tinh trùng thấp dưới 20 triệu thì gọi là *tinh trùng ít.* Ở những người bệnh không có tinh trùng mà tinh hoàn có kích thước bình thường, chẩn đoán phân biệt đặt ra giữa các loại: thoái hóa kính các ống sinh tinh, hội chứng tế bào Sertoli đơn thuần, thiểu năng hormon hướng sinh dục, tắc ống dẫn tinh và ngừng phát triển ống dẫn tinh. Trong những trường hợp này, định lượng testosteron, LH, và FSH trong huyết tương là có ích để phân biệt. Trong trường hợp kính hóa các ống sinh tinh, LH và FSH cao trong huyết tương, còn testosteron thì thấp hoặc xấp xỉ ở mức bình thường. Ở người có hội chứng tế bào Sertoli đơn thuần, thường có hàm

lượng LH và testosteron bình thường nhưng FSH cao. Trong trường hợp suy giảm hormon hướng sinh dục, LH, FSH và testosteron đều thấp, còn trong trường hợp tắc ống dẫn tinh và ngừng phát triển ống dẫn tinh thì tất cả các thăm dò nội tiết đều bình thường. Để chẩn đoán phân biệt hai loại rối loạn cuối cùng này thì sinh thiết tinh hoàn là cần thiết. Ở những người tinh trùng ít, nếu hỏi tiền sử và khám thực thể đều bình thường, thì việc tiến hành thêm nhiều xét nghiệm không chắc đã có ích để xác định nguyên nhân. Những bệnh nhân này thường được xếp vào nhóm *tinh trùng ít không rõ nguyên nhân.*

45. CÁC KHÍA CẠNH Y HỌC CỦA TÌNH DỤC

Những vấn đề về lĩnh vực tình dục là phổ biến trong quảng đại nhân dân. Trong một công trình nghiên cứu trên những cặp vợ chồng trung niên khỏe mạnh, thấy có 40% nam giới và 63% nữ giới có rối loạn chức năng tình dục, chủ yếu là liệt dương và xuất tinh sớm ở đàn ông, và không đạt được cực khoái ở phụ nữ. Trong một công trình nghiên cứu khác, 53% bệnh nhân ngoại trú của một nhóm thực hành y tế chung, cho thấy có những vấn đề về sinh dục khi người thầy thuốc nêu vấn đề ra trong lúc khám bệnh.

Các nghiên cứu trên cũng chứng tỏ rằng người bệnh có xu hướng dè dặt kín đáo với những quan tâm tình dục, trừ khi người thầy thuốc hỏi họ về chức năng tình dục. Chỉ có một số trong họ bị liệt dương đã tự ý phàn nàn về vấn đề trong những lần tiếp xúc trước. Ngay cả những bệnh nhân thấy rối loạn chức năng cương cử xuất hiện sau khi dùng các thuốc mà cũng không thể thuật lại được sự việc. Những cặp vợ chồng có rối loạn chức năng tình dục có khuynh hướng thay đổi cách cư xử để bù lại vấn đề, hơn là đi tìm sự giúp đỡ của y tế.

Lý do để nhiều người bệnh thấy khó khăn khi trao đổi vấn đề tình dục với các thầy thuốc vẫn còn chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống. Một số người bị kìm hãm bởi sự nhút nhát, sự ngượng ngùng, lúng túng, tội lỗi, xấu hổ, lo âu, hay cảm thấy không đúng đắn. Những thái độ cũ có xu hướng tồn tại mặc dầu đã có sự công khai thông thường về tình dục học nói chung. Một phát hiện chung trong các nghiên cứu về rối loạn chức năng tình dục, là các người bệnh thường cảm ơn khi được hỏi về chức năng tình dục của họ và cảm thấy người thầy thuốc có trình độ hơn, tỷ mỉ hơn và đã quan tâm đến những câu hỏi đã đặt ra.

Người thầy thuốc luôn luôn có thể làm ức chế người bệnh đưa những vấn đề liên quan với tình dục ra, do có những biểu lộ khó chịu, không tiếp nhận, ngại ngùng hay do không đặt những câu hỏi đúng thời điểm thích hợp. Các thầy thuốc có thể lảng tránh vấn đề, vì những nỗi e sợ phải bắt đầu vào một cuộc bàn cãi nặng nề một cách nhậy cảm với thời gian không đủ để giải quyết. Thực tế, phần lớn các thầy thuốc có thể đánh giá bước đầu về những triệu chứng tình dục và một cuộc điều tra ngắn, hiếm khi cần thiết phải tranh luận dài dòng.

Một sự tiếp cận khách quan với những hậu quả tình dục làm giảm các căng thẳng và có khả năng cho cả thầy thuốc và bệnh nhân nói chuyện với nhau được dễ dàng. Thông thường các người bệnh hay có những nỗi lo sợ và những quan niệm sai lầm đáng ra có thể được giảm nhẹ qua cuộc bàn luận công khai. Những triệu chứng về tình dục có thể là biểu hiện đầu tiên của những rối loạn thực thể, và một sự thay đổi về chức năng tình dục trong bất cứ thời điểm nào của đời sống, cũng là một đòi hỏi được đánh giá kỹ lưỡng trong y học. Như thế, trách nhiệm của người thầy thuốc là xác lập một chẩn đoán chính xác và đầy đủ, gồm cả những yếu tố sinh lý và tâm lý và đánh giá ý nghĩa của những vấn đề tình dục trong phạm vi kinh nghiệm và lối sống của người bệnh. Hình thức đánh giá về y học chung này có thể đem lại hiệu quả cao về phương diện làm giảm nhẹ nỗi đau khổ, làm hiểu tình trạng bệnh tật của người bệnh và đạt tới mối quan hệ tốt giữa thầy thuốc và người bệnh.

Bảng 45-1. Phác thảo về hỏi tiền sử tình dục làm cơ sở cho những dự kiện ban đầu

Câu hỏi mở đầu

1. Bạn có để ý thấy có vấn đề gì trong khả năng có và hưởng được cảm khoái trong giao hợp không?
   Nếu trả lời có, động viên người bệnh đi sâu tỷ mỉ hơn rồi tiếp tục các câu hỏi khác.
   Nếu trả lời không, tiếp tục hỏi các câu khác.

Nam giới

2. Bạn có vấn đề gì trong việc cương cử và duy trì cương cử không? Nếu có thì trong những trường hợp nào?
3. Bạn có vấn đề gì trong việc đạt cực khoái không (quá sớm hay không đủ sớm)? Nếu có thì trong những hoàn cảnh nào?

Phụ nữ

2. Bạn có thấy đau khi dương vật đưa vào không?
3. Bạn có thấy khó khăn để đạt tới cực khoái không? Nếu có thì trong những hoàn cảnh nào?

Cả nam giới và nữ giới

4. Bạn có phải là người hoạt động mạnh mẽ về tình dục không?
5. Hiện nay bạn có bệnh gì ảnh hưởng tới chức năng tình dục không?
6. Bạn có vấn đề gì liên quan đến chức năng tình dục không?

Xếp loại các vấn đề

1. Mức độ của vấn đề đã tới đâu?
2. Vấn đề xảy ra đã bao lâu? Khi nào, đã khá hơn hoặc tồi hơn?
3. Bạn có ý kiến gì về những nguyên nhân gây ra vấn đề?
4. Bạn có bao giờ tìm cách giúp cho vấn đề hay cho những lo lắng khác về tình dục không?
5. Bây giờ bạn có cảm thấy đang được giúp đỡ đôi điều không?

VIỆC TIẾP CẬN THÔNG THƯỜNG VỚI NGƯỜI BỆNH

Thông thường hơn so với các lĩnh vực khác của y tế học, người thầy thuốc cần đóng vai trò tích cực trong việc đề xuất cuộc bàn luận về các vấn đề tình dục. Việc đưa những câu hỏi thẩm tra thường quy vào nội dung duyệt xét các hệ thống, là một biện pháp để đảm bảo không sót một phạm vi nào. Vấn đề tình dục có thể được nêu ra một cách thoải mái sau những câu hỏi xung quanh kinh nguyệt phụ nữ, và xung quanh tiết niệu ở nam giới. Một số nhà lâm sàng thích kết hợp những câu hỏi xung quanh chức năng tình dục với những câu hỏi về quan hệ thân thuộc, và những thỏa mãn cá nhân. Để có kết quả hơn, những câu hỏi thăm dò không nên xoáy vào vấn đề quá, không nên ngụ ý rằng người bệnh là khác giới tính với mình mà cần tỏ ra có thái độ bàng quan.

Bảng 45-1 phác họa ngắn gọn bệnh sử tình dục được Ende và cộng sự nêu ra với mục đích phát hiện. Có thể thấy những hướng dẫn tương tự trong những bài chuẩn về tâm thần, về sản phụ khoa. Khi hỏi bệnh sử về tình dục, ghi nhớ được một sườn câu hỏi như thế cũng có ích. Nhóm nghiên cứu về Tiến bộ khoa học tâm thần có xuất bản một hướng dẫn chi tiết đánh giá chức năng tình dục.

Những câu hỏi thăm dò thay đổi tùy thuộc vào tuổi và hoàn cảnh của người bệnh. Những câu hỏi như thế cần phải trở thành thường quy, nếu không, người thầy thuốc có thể bỏ qua vấn đề, hoặc trở lại vấn đề một cách muộn mằn, hoặc có thể bị căng thẳng hay lúng túng khi nghĩ cách tìm ra các câu hỏi thăm dò trong quá trình hỏi bệnh sử.

Một khi bệnh hoạn được gợi ra hay do người bệnh tự nêu ra, phải hỏi chi tiết bệnh sử về các biểu hiện bệnh và những triệu chứng kèm theo. Việc đánh giá vấn đề tình dục cũng tương tự như việc đánh giá vấn đề thuộc hệ thống khác. Bệnh sử tình dục đặc biệt bao gồm những thông tin về quan hệ với bạn tình, những nỗi căng thẳng, lo âu, định kiến, thái độ; những yếu tố liên quan giữa cá nhân với cá nhân cũng cần được đề cập. Một bệnh án đầy đủ cần lưu ý cẩn thận đến nhiều yếu tố quyết định, một sự đánh giá tỉ mỉ người bệnh như một con người và một sự nghiên cứu phạm vi của các triệu chứng, thường đem lại một chẩn đoán chấp nhận được, khiến người thầy thuốc có thể hoặc điều trị bệnh nhân, hoặc cho lời chỉ dẫn thích hợp.

Người thầy thuốc có trách nhiệm đặc biệt là khêu gợi sự bàn luận về tình dục khi có kèm theo những vấn đề về y học có vẻ tác động đến chức năng tình dục. Người bệnh có thể sợ các hoạt động tình dục sau khi bị nhồi máu cơ tim hay sau những đợt loạn nhịp tim, hay có thể nhìn thấy trước sẽ mất chức năng tình dục, sau khi bị mổ cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo, cắt tử cung hoặc bị sử dụng những phương pháp điều trị khác dụng đến đường niệu-sinh dục. Những rối loạn khác có thể tác động trực tiếp hoặc gián tiếp làm mất đòi hỏi tình dục, hoặc làm thay đổi hình dáng cơ thể (chương 43 và 44). Qua đoán trước được những vấn đề về tình dục, người thầy thuốc có thể giúp bệnh nhân xử lý đúng đắn, và đôi khi có thể tránh được những rối loạn do lo sợ, hay

do quan niệm sai lầm gây ra.

Cần đảm bảo tình cảm trong khi bàn về những vấn đề tình dục, dù rằng kiểu tình cảm ấy thường cũng chỉ là mang tính quan hệ thầy thuốc - người bệnh. Đảm bảo tình cảm là đặc biệt quan trọng khi người thầy thuốc lại điều trị cả những thành viên khác trong gia đình người bệnh, hoặc khi người bệnh muốn bàn đến thái độ ngoài hôn nhân, trệch hướng hoặc ngoài pháp luật.

Người thầy thuốc cần chú ý giữ tư thế như khi hỏi bệnh án, như sử dụng những từ ngữ khoa học trong những phần của bộ phận sinh dục và những hoạt động tình dục. Những từ địa phương, những tiếng lóng đôi khi cố tình dùng một cách sai lầm làm thoải mái cho người bệnh, những câu nói đùa và những nhận xét không đúng cách đều nên trách, mặc dầu người bệnh vẫn dùng. Những lời bình luận tưởng như vô tình của người thầy thuốc có thể còn lưu trong trí người bệnh.

Một khi đoán trước được nỗi băn khoăn, người thầy thuốc có thể tìm đường lẩn tránh câu hỏi, trong khi người bệnh lại có thể định được câu hỏi trực tiếp. Ngược lại, một số bệnh nhân lại nói bóng bẩy một cách gián tiếp những vấn đề về tình dục bằng những thành ngữ như "thay đổi trạng thái tự nhiên", hay "những vấn đề trong quan hệ" chẳng hạn, trừ khi người thầy thuốc không nhậy bén với những cảm xúc và ngôn ngữ, thì sự tìm hiểu sẽ bị gián đoạn. Người bệnh cho rằng người thầy thuốc không quan tâm đến thông tin tiếp theo nữa. Đôi khi những vấn đề tình dục biểu lộ gián tiếp của những than phiền khác liên quan đến hệ thống tiết niệu-sinh dục.

Hai loại người bệnh - người sắp già và người cùng giới tính - trình bày những vấn đề đặc biệt về đánh giá chức năng tình dục.

Các thầy thuốc thường không hiểu rõ tình dục của những người bệnh sắp già. Với sức khỏe phái đàn ông còn giữ được nhu cầu tình dục và khả năng tình dục cho tới tuổi già. Liệt dương vào bất cứ tuổi nào đều là bệnh lý. Người phụ nữ cũng có thể duy trì được đáp ứng tình dục nhưng hình như hay phàn nàn bị mất bạn lòng hơn. Các thầy thuốc có thể tự kìm hãm, không đề ra những câu hỏi vì đã nhận thức một cách không đúng rằng những thỏa mãn tình dục không thể kéo dài do quá trình tuổi già. Mặt khác, có những bệnh nhân âm thầm chấp nhận sự mất chức năng tình dục do có những quan niệm sai lầm tương tự về tác động của bệnh tật và tuổi tác. Sự suy sụp có thể là một yếu tố trong những trường hợp này. Ở đây, những câu hỏi của thầy thuốc gắn liền với lời phát biểu làm vững dạ cho những ý nghĩ sai lầm của nhiều người là họ sẽ chẳng bao giờ còn có khả năng được hưởng lại những quan hệ tình dục nữa, thầy thuốc sẽ đưa vấn đề trao đổi và khơi dậy những niềm hy vọng cho người bệnh.

Những bệnh nhân đồng tính luyến ái có những rối loạn về chức năng tình dục thường không được các thầy thuốc thuộc giới tính khác điều trị một cách có thiện cảm. Trong một nghiên cứu về chăm sóc phụ khoa cho những phụ nữ đồng tính luyến ái, người ta thấy có một trở ngại lớn nhất trong thông tin là các thầy thuốc thừa nhận rằng, tất cả các bệnh nhân đều luyến ái khác giới tính. Những đàn ông đồng tính luyến ái có những vấn đề tương tự đối với những thầy thuốc khác giới tính. Một số bệnh nhân đồng tính luyến ái thích đến các thầy thuốc cùng giới tính hay đến những bệnh viện điều hành bởi những tổ chức cùng giới tính. Nhiều thầy thuốc cũng cùng quần chúng nhân dân có một số lớn những quan niệm sai lầm trầm trọng xung quanh thái độ đồng tính.

Kinsey và các cộng sự của ông cho biết tình hình chung về đồng tính luyến ái tại các nước phương Tây. Trong điều tra của ông trên hơn 16.000 đàn ông và đàn bà Mỹ, Kinsey cho biết, có khoảng 4% nam giới và 2% nữ giới có hoạt động duy nhất đồng tính luyến ái trong suốt cuộc đời của họ, và 13% đàn ông khác có hoạt động chủ yếu đồng tính luyến ái ít nhất là 3 năm trong đời sống của họ. Quan hệ đồng tính luyến ái tạm thời hay gián đoạn từng thời kỳ là phổ biến ở cả đàn ông và đàn bà. Có khoảng một phần ba số nam giới được điều tra đã có một hoặc nhiều lần quan hệ đồng tính luyến ái sau dậy thì. Trong những công trình nghiên cứu trên những người đồng tính luyến ái và không thấy có mối liên quan nào giữa đồng tính luyến ái và cấu trúc gia đình, những kinh qua thời thơ ấu hay ảnh hưởng ruột rà. Sự sớm không phù hợp về giống là yếu tố tiền định duy nhất của phát triển đồng tính. Đồng tính luyến ái không phải là do cá nhân có ý thức chọn lựa mà có vẻ như phát sinh trong một bệnh cảnh đã có sẵn từ trước. Đồng tính luyến ái cũng không kèm theo bệnh lý tâm thần hay rối loạn nhân cách và vẫn phù hợp với sự phát triển bình thường của xã hội. Mặc dầu, nền văn hóa chúng ta ngày

càng chấp nhận đồng tính luyến ái, những người đàn ông trụy lạc và những phụ nữ đồng tính luyến ái đôi khi vấp phải sự ruồng bỏ cá nhân và sự phân biệt đối xử việc làm. Việc lường trước sẽ bị ruồng bỏ có thể làm cho người bệnh giấu giếm thầy thuốc tình trạng đồng tính luyến ái của mình.

Với tình hình dịch tễ học về chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (bệnh SIDA) gặp phổ biến ở những nam giới đồng tính luyến ái, vấn đề đặc biệt quan trọng đối với người thầy thuốc là biết định hướng tình dục cho các bệnh nhân nam. Thông tin này cũng cho phép thấu hiểu những rối loạn khác như viêm gan và viêm trực tràng, mà những người đàn ông đồng tính luyến ái có xu hướng mắc phải. Những người phụ nữ đồng tính luyến ái cũng có thể được điều trị tốt hơn khi việc định hướng tình dục của họ được hiểu rõ. Cũng như trong những lĩnh vực khác của tình dục, một tiếp cận đơn giản trực tiếp đến kết quả thường được người bệnh hoan nghênh. Một thầy thuốc có kinh nghiệm chủ trương hỏi tất cả các bệnh nhân xem họ luyến ái cùng giới hay khác giới. Những thầy thuốc khác thì đơn giản nghĩ tất cả các bệnh nhân cho biết họ ưa thích loại tình dục nào. Trong mọi trường hợp, bệnh SIDA là một lo lắng lâm sàng, những bệnh nhân nam đồng tính luyến ái có thể âm thầm sợ sệt mắc bệnh và có thể được an tâm nếu được bàn luận rõ ràng. Ngay cả những bệnh nhân đã thành lập gia đình cũng có thể có những hoạt động giấu giếm đồng tính luyến ái. Những hoạt động này có những gợi ý lâm sàng quan trọng. Cha mẹ của những đương sự đồng tính luyến ái kêu gọi sự giúp của các thầy thuốc. Họ cần được bảo lãnh rằng đây không phải là lỗi của họ và con cái của họ có thể sống một cuộc sống thỏa mãn và phát triển trong khi có hướng đồng tính luyến ái. Điều quan trọng cần nhấn mạnh là đồng tính luyến ái không kèm theo bệnh học tâm thần, không phải do đương sự chọn lựa và không chịu trách nhiệm phải thay đổi.

ĐÁNH GIÁ Một khi đã khơi dậy nỗi niềm day dứt về tình dục rồi, cần hỏi tiền sử tỷ mỉ về thái độ đặc trưng. Những từ ngữ về rối loạn tình dục có thể bị người bệnh dùng sai, cường điệu hay hiểu lầm. Những than phiền khác về tình dục phản ánh những quan niệm sai, sự thiếu hiểu biết hay sợ sệt, và khi khai thác thái độ một cách tỷ mỉ thì chứng tỏ các vấn đề là không có thật. Người bệnh có thể đánh giá quá cao hay đánh giá quá thấp chừng mực của vấn đề, tùy thuộc vào định hướng tâm lý. Thí dụ: một phụ nữ tự tin rằng mình bị lãnh đạm về tình dục là do người bạn tình, vì những lý do thần kinh của bản thân anh ta đã so sánh chị một cách coi thường với các bạn tình nữ trước kia. Có thể thấy được nhiều từ trường hợp đầu tiên của vấn đề tình dục, từ bệnh cảnh của thái độ sau khi xuất hiện những triệu chứng, từ việc hỏi xem sự việc biểu hiện thường xuyên hay thay đổi tùy trường hợp, hay tính chất của việc làm tình.

Trong mọi rối loạn có một mối tương tác phức tạp giữa thực thể và xúc động, và mọi triệu chứng về tình dục cần được đánh giá trong phạm vi quan hệ giữa người bệnh với các bạn tình, và trong phạm vi làm tình và thái độ của người bệnh. Tiền sử nên khai thác những kinh nghiệm lúc mới, thái độ của cha mẹ và thái độ về tình dục thời thơ ấu, sự phát triển, hôn nhân và thai nghén. Thiết lập mối quan hệ giữa chức năng tình dục với sức khỏe chung là điều quan trọng cơ bản. Cũng cần thiết hỏi tiền sử đầy đủ về sử dụng thuốc đối với tất cả các bệnh nhân, kể việc quá lạm dụng thuốc và việc sử dụng thuốc theo chỉ định. Hiểu rõ những thói quen hàng ngày của người bệnh cũng có thể cung cấp những đầu mối quan trọng cho chẩn đoán. Sự mệt nhọc, sự phiền muộn và sự kích động cũng như sự xác định thời gian uống rượu, sử dụng thuốc men đều có thể giúp hiểu thấu nguyên nhân cơ bản.

Việc khám thực thể toàn thân, đặc biệt chú trọng khám bộ phận sinh dục là điều thiết yếu. Đôi khi người bệnh giấu giếm hoặc không biết có những bất thường ở bộ phận sinh dục. Mặt khác, có những bệnh nhân khôn ngoan khác có thể giữ những quan niệm sai lầm, phi lý hay có cảm giác e thẹn về cơ thể của mình, và có thể đòi hỏi có sự đảm bảo cụ thể rằng bộ phận sinh dục của mình là đầy đủ bình thường. Ngay cả khi chẩn đoán rối loạn tình dục là do nguyên nhân tâm thần, người bệnh vẫn không để ý đến sự đảm bảo không có nguyên nhân thực thể, trừ khi đã có sự khảo sát chu đáo những nguyên nhân có thể gây bệnh.

Những xét nghiệm thích hợp để phát hiện những bệnh hệ thống kết hợp với xét nghiệm đặc hiệu khác nhau về nội tiết, thần kinh và các rối loạn hệ thống khác có kèm với các vấn đề tình dục đều được chỉ định (xem chương 43 và 44). Sự chú ý về trạng thái tâm thần gồm có lối sống, tâm trạng xúc động, nội dung tư tưởng, cách phán xét, thử thách thực tế, sẽ

giúp người thầy thuốc xác định xem triệu chứng về tình dục có phải là một trạng thái rối loạn tâm thần hay không. Hiếm khi những vấn đề tình dục, đặc biệt mất đòi hỏi tình dục lại là dấu hiểu biểu hiện một rối loạn của hệ thống thần kinh trung ương: khám xét tình trạng tâm thần có thể phát hiện những dấu hiệu sớm của chứng mất trí và những bệnh lý thực thể khác của não.

NHỮNG CÂN NHẮC TRONG CHẨN ĐOÁN Những rối loạn đặc trưng của chức năng tình dục được bàn trong chương 43 và 44. Tất cả những rối loạn này có thể thay đổi về mức độ nặng nhẹ, từ chỗ mất hoàn toàn chức năng trong mọi tình huống đến những rối loạn tương đối nhỏ nhặt trong những hoàn cảnh đặc biệt, hay với những người tình đặc biệt. Các người bệnh cũng có thể có những phản ứng khác nhau với những triệu chứng tình dục, người thì bỏ lơ đi học giấu giếm sự bất lực trầm trọng của mình, người thì lại phản ứng một cách hoang mang, sợ hãi, trước những rối loạn nhỏ nhặt.

Khi có mặt những yếu tố thực thể có ý nghĩa, thông thường cần phải phân biệt những triệu chứng tình dục xuất hiện *trực tiếp* với những rối loạn thực thể, như những rối loạn cấu tạo của hệ thống tiết niệu - sinh dục, rối loạn thần kinh liên quan đến phân bố thần kinh vào bộ phận sinh dục, những bệnh lý nội tiết ảnh hưởng đến sinh lý sinh dục và những rối loạn ảnh hưởng *thứ phát* làm thay đổi sức khỏe toàn thân, như những rối loạn sinh dục kèm theo bệnh viêm khớp dạng thấp, những bệnh ác tính, thận hư và những bệnh mạn tính khác, hoặc những rối loạn xảy ra cùng với những bệnh làm suy nhược cơ thể như bệnh nhồi máu cơ tim, phẫu thuật lớn và viêm gan. Những người bệnh có những rối loạn thực thể nguyên phát cần được tham vấn, để được giúp đỡ, nhằm chỉnh lý sự mất mát vĩnh viễn về chức năng tình dục, nếu như những biện pháp điều trị không phục hồi được quá trình. Mặc dầu dục tính có thể bị tác hại ngược lại bởi sự mất mát sinh lực toàn thân, bởi những yếu tố độc hại và chuyển hóa, những rối loạn về tình dục kết hợp với những bệnh của cơ thể cũng có thể là biểu hiện của sự thất vọng, sự suy sụp hoặc lo âu có thể bị những yếu tố tâm thần làm cho trở thành vĩnh viễn, mãi cả về sau khi những vấn đề thực thể đã không còn nữa. Rối loạn chức năng sinh dục kéo dài sau khi bị bệnh tim có thể phản ánh sự lo sợ chết đột ngột trong khi kích thích tình dục.

Bề ngoài không thấy có nguyên nhân thực thể thì không có nghĩa rối loạn chức năng tình dục là do nguyên nhân tâm thần. Những thay đổi tinh vi về vận mạch và thần kinh không phát hiện thấy được qua những đánh giá thường quy đối với liệt dương, có thể nấp dưới một số trường hợp rối loạn chức năng cương cử. Chẩn đoán liệt dương nguyên nhân tâm thần phải dành cho những trường hợp thực sự có rối loạn về xúc động. Những yếu tố tâm thần có tác động đến đáp ứng tình dục gồm sợ sệt và mâu thuẫn về giới tính, rối loạn xúc động làm đối kháng với kích thích tình dục và tức giận hay không thỏa mãn với người tình. Một khi tình dục bị suy tổn, dù bằng bất cứ lý do gì, thì sự lo âu sẽ phát triển và càng dẫn tới thiếu sót vì sợ những cuộc dụng độ tiếp theo. Trong một công trình nghiên cứu, chỉ có 14 phần trăm các trường hợp được chẩn đoán là do nguyên nhân tâm thần. Trong nhiều trường hợp rối loạn tình dục, những yếu tố tâm thần, tác động qua lại với một khả năng gây bệnh thực thể, để phát sinh những triệu chứng rõ rệt.

Những rối loạn *nguyên phát* nguyên nhân tâm thần, những rối loạn xuất hiện từ tuổi dậy thì có thể phân biệt được với những rối loạn *thứ phát* biểu lộ sự mất bù đối với những mức hoạt động đầy đủ trước kia. Loại trên thường phản ánh những xung đột thầm kín mạn tính về tình dục. Khi người bệnh cầu mong sự giúp đỡ giải quyết rối loạn mạn tính, chìa khóa chẩn đoán sẽ là biết sự giúp đỡ đã được tìm kiếm thế nào trong thời điểm đặc biệt này. Sự mất bù thứ phát có thể là triệu chứng biểu hiện một thất bại về tâm lý hay một rối loạn trong quan hệ. Một số vấn đề về tình dục xảy ra gắn liền với những chấn động hay những thay đổi về cuộc sống như về hưu, thai nghén, khủng hoảng việc làm hay những tổn thất.

Những rối loạn tình dục khác là biểu hiện của những rối loạn tâm thần nhỏ nhặt và chỉ đáp ứng với điều trị trực tiếp bản thân các rối loạn tâm thần. Sự giảm đáp ứng tình dục như liệt dương hay rối loạn xuất tinh có thể là biểu hiện của suy sụp. Những bệnh hoạn kỳ quái về tình dục như tăng hoặc giảm hoạt động tình dục có thể là biểu hiện của chớm phát chứng loạn tâm thần. Những tính chất kỳ lạ của các triệu chứng hay cường độ của các cảm giác kết hợp có thể là mấu chốt tốt nhất để chẩn đoán sự có mặt của chứng rối loạn tâm thần. Cường tình dục cũng có thể xảy ra cùng với sự ham mê điên cuồng tấn

công hay với biểu hiện của suy sụp, đặc biệt đối với những người sau mãn kinh.

Rượu có thể đóng vai trò có ý nghĩa trong việc làm suy giảm khả năng tình dục. Thường trong giai đoạn đầu của liệt dương thứ phát có kết hợp với uống rượu, và triệu chứng suy sụp vào quãng giữa đời sống thường liên quan với liệt dương thứ phát, có thể tiếp tục bị phức tạp thêm do lạm dụng rượu. Các thuốc ngủ và các chất có thuốc phiện cũng có thể làm giảm dục tình và gây liệt dương. Những thuốc hạ huyết áp, những chất làm dịu thần kinh, thôi miên, giảm đau và an thần cũng có thể gây suy yếu chức năng sinh dục, đặc biệt ở nam giới.

Những rối loạn tình dục có thể phát sinh sau những tình tiết sang chấn. Thí dụ: liệt dương có thể xuất hiện sau khi khám bằng soi bàng quang hay thắt ống dẫn tinh, mặc dầu phương pháp không trực tiếp gây ảnh hưởng sinh lý lên chức năng tình dục. Một tai nạn ô tô, cuộc xô xát, thai nghén, những khó khăn trong tránh thai, những va chạm náo động về tình dục và một loạt những tình tiết xúc động quan trọng, có thể đột ngột gây nên những thay đổi trong chức năng tình dục. Ở phụ nữ, hoặc bị hiếp dâm hoặc dâm dục quá độ trong hồi còn trẻ đều có thể dẫn tới ức chế kéo dài và rối loạn chức năng tình dục. Nhiều phụ nữ bắt đắc dĩ có tiền sử bị cưỡng dâm hay loạn luân, những người khác lại có thể có chút trí nhớ về những sự kiện sang chấn, đặc biệt xảy ra vào thời thơ ấu, tuy vậy những sự kiện này có thể tác động ảnh hưởng sâu sắc đến tình dục ở tuổi trưởng thành. Người thầy thuốc kỹ tính có thể cưỡng điệu chẩn đoán một cách vô tình những rối loạn tình dục. Đa số bệnh nhân tự nghi ngờ mình và không thỏa mãn tình dục mặc dầu họ hoạt động đầy đủ. Nên chú ý có khái niệm về ngưỡng của những rối loạn để phân biệt những thăng trầm bình thường với những vấn đề cần phải điều trị.

ĐIỀU TRỊ Một số vấn đề tình dục được giải quyết tự nhiên trong khi đánh giá quá trình, đặc biệt trong khi tiến hành rộng rãi. Với những vấn đề tồn tại lâu, người thầy thuốc phải quyết định hoặc điều trị cho bệnh nhân, hoặc gửi bệnh nhân đi nơi khác. Cách xử trí đối với rối loạn chức năng tình dục do nguyên nhân thực thể được mô tả trong chương 43, 44, 330 và 331. Những vấn đề tình dục liên quan với những bệnh thực thể như thế, thì thích hợp nhất là được những người thầy thuốc điều trị rối loạn thực thể xử trí luôn. Thông thường những rối loạn thứ phát hay những rối loạn do phản ứng tâm sinh học thì phần lớn dễ chữa qua thẩm vấn ngắn gọn, đặc biệt khi chúng xảy ra do những chấn động thần kinh. Các bệnh có những vấn đề sâu kín hơn có thể được xử trí tốt nhất bởi các nhà tâm thần học.

Kỹ thuật thẩm vấn của thầy thuốc gia đình không thể sắp đặt theo cách đúng lệ. Thời gian đầy đủ, không khí thoải mái và quan tâm thành thật của thầy thuốc là cần thiết. Người bệnh cần được động viên để nói lên toàn bộ câu chuyện bằng cách chú ý tỷ mỉ đến những hoàn cảnh xuất hiện những triệu chứng, đến các thái độ của người bệnh và người tình, đến bản chất các mối quan hệ của người bệnh và đến những yếu tố có thể dẫn đến lo âu và suy sụp. Mặc dầu cần thiết phải xem xét những chi tiết thực thể của việc làm tình, sự giải quyết các triệu chứng chỉ có thể gián tiếp nhờ những kỹ thuật tình dục. Không thỏa mãn về tình dục thường gây ra lo âu, từ đó dẫn tới những thất bại tiếp theo và ức chế tình dục. Nếu không làm giảm nhẹ lo âu và chấm dứt suy sụp, thì quá trình bệnh không thể hồi phục được.

Một số thầy thuốc không có ý định chọn phương pháp thẩm vấn tình dục, trong khi những thầy thuốc khác lại coi phương pháp này là một hình thức hành nghề thỏa đáng. Trong mỗi trường hợp, người thầy thuốc cần phải gần gũi với những phương sách trong cộng đồng của mình, và hiểu những khả năng có thể, và những giới hạn trong các cách điều trị khác nhau. Những người thầy thuốc không tự dám nhận thẩm vấn tình dục thường có quan hệ gửi gắm với những nhà phụ khoa, tiết niệu và tâm thần học. Thêm vào đó, nhiều cộng đồng có những dịch vụ gia đình và dịch vụ thẩm vấn. Sự gửi gắm phải gắn liền với các vấn đề và với lối sống và cá tính của người bệnh. Một số người bệnh chỉ thích bàn những chi tiết nội tâm của vấn đề tình dục với thầy thuốc phụ khoa hay thầy thuốc khoa tiết niệu. Những người khác lại đến thẳng bệnh viện có tiếng, có tiếp xúc đạo đức, có giá trị cho điều trị rối loạn chức năng tình dục.

Sự chuyển đổi thường là một bước quá độ khó khăn cho người bệnh, vì nó ngụ ý chuyển sang một người lạ sau khi đã giao phó mình cho thầy thuốc đã hiểu vấn đề của mình. Một người bệnh trước kia háo hức có thể mất háo hức một khi được chuyển sang người khác. Một số thầy thuốc có người thẩm vấn cùng cộng tác với mình ở nơi làm việc. Hệ thống tổ chức

này có lợi là duy trì được mối quan hệ cá nhân giữa những người thẩm vấn và những người thầy thuốc, nhưng có điều bất lợi là nó khích lệ người thầy thuốc kết hợp với người thẩm vấn đánh giá những vấn đề xúc động hơn là tự hoàn thành giai đoạn chẩn đoán. Nếu người thầy thuốc tiếp xúc với người bệnh suốt trong quá trình điều trị, thì có thể đánh giá được hiệu quả của chương trình điều trị và góp phần giúp đỡ, đảm bảo.

Một số thí dụ minh họa một số nguyên lý điều trị người bệnh có rối loạn tình dục.

A.R. là một luật sư mới đây bị nhồi máu cơ tim, phàn nàn với thầy thuốc của mình rằng ông ta bị mất tình dục. Ông ta một người năng nổ, đua tranh, tháo vát và tự lập, thích chơi thể thao và là người đứng đầu đội. Thầy thuốc hỏi ông ta về những chi tiết cuộc sống hàng ngày và thấy rằng sự mất tình dục chỉ là một trong nhiều ức chế. Ông đã tránh những cuộc tranh luận, ngừng chơi bóng ném, giảm công việc nặng, đã mất cân và phát sinh mất ngủ, kém ăn. Hỏi thêm thì phát hiện là ông sợ chết đột ngột và tin vào số mệnh rằng những ngày còn lại có thể đếm được. Ông cho rằng sự giảm chặt chẽ các hoạt động là mệnh lệnh. Vợ ông đã chia phần sợ hãi với ông và thuyết phục ông tránh kích động. Cả hai đã quyết định không quan hệ tình dục nữa suốt trong thời kỳ ngay sau khi ông mắc bệnh tim và ông đã không muốn tiếp tục lại. Qua nhiều đợt thẩm vấn, thầy thuốc an ủi ông rằng sự sợ hãi của ông đã cường điệu hóa quá, rằng có nhiều người bệnh có rối loạn về tim cũng cảm nghĩ như ông. Thầy thuốc đã chỉ rõ phạm vi mất khả năng của ông, đã giúp ông và vợ ông đặt kế hoạch phục hồi thực tế nhiều hoạt động có trước kia, trong đó có quan hệ tình dục.

L.D., một phụ nữ 26 tuổi đến thầy thuốc khám bệnh vì lý do khó khan tình dục (lãnh dục, lãnh đạm tình dục ở phụ nữ). Chị đã bỏ chồng sau 6 năm cưới không đạt ý nguyện và đã tìm cách thỏa mãn bằng một loạt những vụ tình ngắn. Cuộc phỏng vấn cho thấy đây là một người bồn chồn, tranh chấp, luôn luôn không thỏa mãn, bất hạnh trong nghề nghiệp, đã nếm mùi thất vọng trong quan hệ thầm kín. Sau khi đã đánh giá kỹ lưỡng trạng thái cơ thể, những khó khăn tình dục và những điều trải qua của người bệnh, thầy thuốc quyết định cho rằng vấn đề của người bệnh phản ánh những mâu thuẫn tồn tại kéo dài về tâm thần và gửi bà ta đến thầy thuốc tâm thần.

M.B., một người đàn ông bán hàng 34 tuổi, phàn nàn với thầy thuốc vì bị liệt dương. Ông là một người nóng nẩy, không vững lòng, bất lực, làm việc cho một người anh. Vợ ông là một người môi giới buôn bán bất động sản đã bị mất việc và cay đắng. Hai con trưởng thành của ông đính líu vào một tội nhẹ. Ông bị liệt dương khu trú trong phạm vi quan hệ với vợ. Trong một chuyện tình ngoài giá thú gần đây ông đã đạt nguyện vọng. Ông nói: ông đã không thể bằng cách nào làm thỏa mãn được vợ ông, bà ấy hoặc rút lui hoặc đòi hỏi quá mức. Thầy thuốc xác định liệt dương không có một cơ sở thực thể nào và gửi người bệnh đến một hãng dịch vụ, gia đình ở đó có thể hợp thành một đơn vị. Tại đây, người vợ được phát hiện là suy sụp tinh thần và được điều trị tâm thần. Về sau người bệnh cho biết, khi tình trạng suy sụp thần kinh của vợ đã khá lên, khả năng giao hợp đã trở lại.

Bà C.W. bị ung thư vú được hỏi về hôn nhân của mình. Bà cho biết chồng bà đã thôi không quan hệ tình dục với bà từ khi người ta phát hiện ra bà có di căn ung thư. Thế là thầy thuốc tìm gặp người chồng. Ông này thú nhận có chuyện tình ngoài giá thú và có ý muốn bỏ vợ. Ông cũng đã tả lại nỗi cáu giận phi lý đối với vợ và những cảm giác xấu hổ và mất danh dự. Nổi lên sự việc là cuộc hôn nhân đã bị kết thúc bất thường và ông ta không thể chịu đựng nổi sự đoán trước cái chết của vợ. Sự giao hợp với vợ nhắc nhở ông ta sự mất mát đang đe dọa. Sự cáu giận của ông và sự ngoại tình là kết quả của đau buồn. Thầy thuốc tình cờ gặp ông ta nhiều lần. Bằng cách tránh tư thế của nhà đạo đức và bằng chỉ cho ông ta thấy nhiều người vợ của bệnh nhân mắc bệnh hiểm nghèo cũng có những cảm giác tương tự, và tìm thấy khuây khỏa trong các quan hệ ngoại tình, thầy thuốc đã giúp đỡ ông ta vượt qua xấu hổ và chia xẻ nỗi đau buồn với ông ta. Quá trình đã làm giảm nhẹ thảm cảnh và trong một cuộc tiếp xúc một dịp đặc biệt với người thầy thuốc, ông ta vẫn còn ở lại với người vợ và giúp bà suốt thời gian ốm đau cuối cùng của bà.

THẦY THUỐC TƯ VẤN VỀ HÔN NHÂN

Phần lớn đánh giá những vấn đề về tình dục đòi hỏi cố định một số lưu ý về hôn phối và những quan hệ tình dục khác. Tư vấn tập trung chủ yếu vào những quan hệ nói trên, được gọi là *tư vấn hôn*

nhân. Trong khi tiếp xúc thường, về y học chỉ nhấn mạnh về cá nhân người bệnh, thì tư vấn hôn nhân lại đề cập đến cả hai bên đối tượng, mặc dầu đôi khi có thể xem xét riêng rẽ từng người.

Tính chất đặc trưng của tư vấn phụ thuộc vào những than phiền hay vào thời gian sống của lứa đôi. Điều cần thiết chú ý là sự sốt sắng của thầy thuốc để bố trí riêng thời gian lo liệu thể loại việc này, và để phát triển mối quan tâm đến chức phận sức khỏe của người bệnh, tới cả những hậu quả do bệnh gây ra. Những chấn động và những chuyển đổi trong những năm đầu của hôn nhân phải được đánh giá cẩn thận, như những sức ép do con cái gây nên. Trong những năm sau, những vấn đề về việc làm và những mẫu thuẫn trên các vai trò có thể nổi lên, tiếp theo là sự phát sinh hội chứng "tổ rỗng", hậu quả của mãn kinh và giữa cuộc sống và hội chứng suy sụp ở nam giới như bóng tà tới dần, và những thực tiễn của tuổi tác xuất hiện.

Đa số những vấn đề về hôn nhân không phải do những khó khăn về tình dục gây ra, mặc dầu những vấn đề về tình dục có thể là đinh dẫn dắt, đặc biệt trong môi trường điều chỉnh tình dục được công khai rộng rãi. Sự thỏa mãn về tình dục phụ thuộc vào những khía cạnh rộng lớn về quan hệ giữa các người tình với nhau và vào sức khỏe vật chất và tinh thần. Người thầy thuốc cần tỉnh táo điều tra những mức độ sâu lắng này trong khi tư vấn hôn nhân. Theo nghĩa ấy, cuộc tư vấn về những vấn đề tình dục là phụ thuộc vào kết quả khả quan của tư vấn hôn nhân. Mới bước vào tiếp cận đã phải định mức thúc đẩy đối với cả hai phía. Nếu một phía quyết định cắt đứt hôn nhân, cuộc tư vấn sẽ nhằm thông báo tin tức cho phía bên kia và có thể cho lời khuyên giúp đỡ pháp lý. Mặt khác, nếu mỗi phía quyết định rõ ràng tìm cách ly dị thì cần đánh giá rõ quyết định, vì nó có thể che giấu một sự suy sụp tinh thần, một phản ứng hoang tưởng hay một vấn đề ẩn náu mà người ta muốn tránh bằng cách rút chạy, chẳng hạn như xấu hổ đối với một sự việc, sợ hãi, bệnh hoạn hay thất bại cá nhân.

Trong tư vấn hôn nhân, cũng như trong tư vấn y học khác, tránh cho lời khuyên trực tiếp đối với những quan hệ giữa cá nhân thì tốt hơn. Bằng cách xác định tính chất của vấn đề, người thầy thuốc làm cho người bệnh có thể đi đến quyết định tiến trình của hành động. Qua cách đi sát vào những mâu thuẫn gia đình hay qua cách tán thành một tư thế đạo đức, người thầy thuốc có thể đưa những khuynh hướng của mình vào một cách không thích hợp hoặc để bản thân chúng lôi kéo một phía trong hai phía hôn nhân.

46. CHỨNG RẬM LÔNG VÀ CHỨNG NAM TÍNH HÓA

Chứng rậm lông, sự mọc lông tóc ở phụ nữ theo kiểu đặc biệt của nam giới là một vấn đề hay gặp và phức tạp. Sự phân bố và sự mọc lông tóc ở người bình thường chịu sự kiểm soát của di truyền và nội tiết. Vì thế, có sự thay đổi đáng kể về mọc lông tóc ở đàn ông và đàn bà bình thường. Về hậu quả, sự mọc lông tóc bất thường đôi khi khó xác định. Một số bệnh nhân có thể chú ý tìm đến y tế bởi vì người thầy thuốc có thể coi đó là một nhược điểm về thẩm mỹ. Những người khác, vì những sự khác nhau về cá nhân hay về văn hóa, có thể không bị phiền lòng về những mức độ đáng ngạc nhiên của rậm lông. Điểm chính trong đối xử với người bệnh này là phân biệt những trường hợp bệnh lý hiếm xảy ra, mà rậm lông là biểu hiện của một hội chứng cơ bản của sự nam tính hóa hay giảm nữ tính hóa, phần đông những phụ nữ rậm lông coi sự tăng mọc lông chủ yếu là vấn đề mỹ quan.

ĐIỀU KHIỂN SỰ MỌC VÀ PHÂN PHỐI LÔNG BÌNH THƯỜNG.

Điều khiển nội tiết Các hormon nam (androgen) là những yếu tố quyết định chủ yếu việc phân phối mọc lông ở cả hai giới tính. Có ba androgen chính lưu thông trong máu, ở nữ giới là dehydroepiandrosteron, bắt nguồn từ thượng thận; androstenedion bắt nguồn từ thượng thận và buồng trứng; testosteron được cả buồng trứng và thượng thận tiết ra và được các mô ngoại vi chuyển từ dehydroepiandrosteron và androstenedion sang. Sự sản sinh androgen của vỏ thượng thận được điều hòa trước hết bởi ACTH, trong khi đó, sự chế tiết androgen của buồng trứng được LH điều khiển. Các loại androgen khác nhau này phải được chuyển thành testosteron (hay dihydrotestosteron) trước khi được các nhận cảm androgen của các tế bào đích tiếp nhận, và đem lại tác dụng nam tính. Như vậy, các androgen thượng thận chỉ có tác dụng nam tính hóa ở bước xa, đóng vai các tiền chất của testosteron và

dihydrotestosteron.

Ở người bình thường có nhiều kiểu liên quan được xác định giữa mọc lông, tóc và androgen, trong khi lông nách, lông mu mọc với những lượng androgen ít, do thượng thận chế tiết. Vì thế lông ở những vùng này mọc gần như đều nhau ở nam giới và nữ giới. Sự mọc lông ở những vùng điển hình của nam giới đòi hỏi những mức androgen lớn hơn, thông thường do tinh hoàn sản xuất. Những vùng này gồm mặt, phía trên của đáy tam giác mu, ngực và tai. Cuối cùng, sự hói đầu biểu lộ sự giảm thoái trung gian của androgen. Lý do của sự đáp lại khác nhau của những vùng khác nhau của cơ thể với androgen cùng loại hoặc loại tương tự vẫn chưa được biết rõ. Về lý thuyết mà nói, sự chuyển hóa của các androgen có thể đã khác nhau ở các vùng khác nhau hoặc các nhận cảm hormon (hormon receptors) có thể đã thay đổi. Nang lông cũng giống như một số tế bào khác đáp lại với androgen, đòi hỏi có sự chuyển đổi từ testosteron sang dihydrotestosteron để biểu lộ tác dụng của androgen, nang lông ở tất cả các vùng của cơ thể hoàn thành sự chuyển đổi này tốt như nhau. Hơn nữa, sự nhận cảm thiết yếu cho tác dụng của androgen đối những tế bào khác (chương 330) là cần thiết cho tác dụng của dihydrotestosteron đối với nang lông. Những rối loạn di truyền có sản sinh testosteron bình thường, nhưng thiếu nhận cảm androgen sẽ làm cho thiếu hoặc không có lông nách, lông mu, lông mặt, lông thân và lông chi (chương 333). Ở những người bình thường, sự đáp ứng mọc lông với androgen khác nhau theo vùng có thể là kết quả của sự khác nhau về lượng nhận cảm androgen ở các nang lông tại các vùng khác nhau.

Những yếu tố di truyền Mặc dầu cùng lượng hormon giống nhau nhưng có sự khác biệt nhau rõ rệt về sự phân bố mọc lông giữa những cá nhân với cá nhân, giữa những nhóm chủng tộc với nhau ở mặt, ở thân và ở mu. Những người có lông tóc thẫm màu, những người da trắng có sắc tố thẫm màu, dù ở giới tính nào đều có xu hướng rậm lông hơn những người da vàng hay da vàng nhạt. Những người phương Đông, những người Mỹ gốc Ấn Độ và những người da đen, tính trung bình, ít rậm lông hơn những người da trắng. Những người phương Đông hiếm khi có lông ở mặt và ở thân thể trừ những vùng như mu và nách. Hơn nữa, những người Mỹ gốc Ấn Độ hiếm khi bị hói đầu ở cả hai giới. Mẫu hình mọc lông không đồng nhất cũng gặp trong các gia đình. Sự thừa kế các kiểu mọc lông, tóc là phức tạp và có lẽ có tính chất nhiều nguồn gốc.

Bảng 46-1. Những dấu hiệu lâm sàng giảm nữ tính và nam tính hóa

Dấu hiệu của giảm nữ tính	Dấu hiệu của nam tính hóa
Vô kinh	Hói trán
Giảm kích thước vú	Tăng kích thước các cơ đai vai
Mất những đường cong của cơ thể nữ	Phì đại âm vật
	Giọng nói trầm, thô
	Trứng cá

Những yếu tố khác Tuổi tác là điều kiện tiên quyết biểu lộ một số kiểu phát triển lông tóc. Thí dụ: ở nam giới thường tăng mọc lông ở thân và ở chi trong nhiều năm sau khi hàm lượng androgen trong huyết tương đạt cực đại. Ngược lại, mất androgen không làm giảm mọc lông tóc bình thường ở đàn ông và bình phục hoàn toàn chứng rậm lông ở đàn bà. Sự xuất hiện lông mu thường là hiện tượng báo trước dậy thì ở phụ nữ. Trong 3 tháng đầu của thai nghén, người phụ nữ thường thấy tăng mọc lông ở mặt, ở chi và ở ngực. Mãn kinh thường kèm theo rụng lông ở vùng mu, nách và chi, trong khi ở mặt thì lại tăng mọc lông vào thời kỳ sau mãn kinh. Cơ sở sinh lý của những thay đổi này chưa được rõ, và không thể hoàn toàn giải thích qua những những thay đổi mức androgen trong cơ thể.

SỰ MỌC VÀ PHÂN BỐ LÔNG TÓC BỆNH LÝ

Để đánh giá rậm lông ở nữ giới, nét đặc trưng quan trọng nhất là có nam tính hóa hay có giảm nữ tính kèm theo (bảng 46-1). Ở những bệnh nhân có tăng sinh androgen, những dấu hiệu giảm nữ tính như rối loạn kinh nguyệt chẳng hạn hay gặp hơn là những dấu hiệu nam tính hóa. Nam tính hóa cần phải được phân tích, đánh giá thận trọng, ít nhất với hai lý do. Trước hết là những dấu hiệu về nam tính hóa (phì đại âm vật, hói đầu, tóc thô, rậm lông) chứng tỏ có tăng quá androgen ở vào một vài thời điểm của cuộc sống của người bệnh, chứ không nhất thiết là có bệnh làm tăng sự hoạt động trong thời điểm đánh giá. Cần thiết phải định lượng androgen trong huyết tương hay tốc độ sản sinh androgen để xác định xem có đang tăng quá androgen không. Thứ đến,

một sự tăng sinh mạnh mẽ androgen có thể không đi kèm theo dấu hiệu nam tính hóa rõ rệt; nghĩa là cùng một mức độ androgen có thể gây chứng phì đại âm vật ở người bệnh này mà lại không gây ở người bệnh khác.

NHỮNG NGHIÊN CỨU VỀ CHẨN ĐOÁN

THUỐC Thuốc có thể gây tăng mọc lông mà không gây những dấu hiệu giảm nữ tính hay nam tính hóa. Những thuốc như thế gồm có phenytoin, minoxidil, diazoxid và hexaclorobenzen. Các androgen tổng hợp có tác dụng androgen.

KHỐI U Sự xuất hiện nhanh của mọc lông có hoặc không có kèm theo nam tính hóa rõ ràng đều gợi ý có nguồn sản sinh androgen từ khối u. Những khối u như thế gồm những u tuyến, ung thư thượng thận, khối u buồng trứng như arrhenoblastoma, sản sinh androgen. Những khối u này trực tiếp sản sinh androgen. Các khối u Krukenberg của buồng trứng kích thích mô buồng trứng lành ở xung quanh sản sinh androgen.

BỆNH BUỒNG TRỨNG ĐA NANG Nguyên nhân thông thường nhất gây tình trạng cường androgen của buồng trứng là bệnh buồng trứng đa nang. Loại rối loạn này có bệnh cảnh lâm sàng rộng, thay đổi từ rậm lông trung bình đến vô kinh hoàn toàn và nam tính hóa. Nét nổi bật để chẩn đoán là xuất hiện từ tuổi dậy thì hiện tượng không phóng noãn trường diễn và rậm lông; buồng trứng tăng kích thước, béo bệu và vô kinh (tức là hội chứng Stein-Leventhal). Nét nổi bật nói trên chỉ gặp trong một nửa hoặc non nửa số những bệnh nhân có bệnh này và không cần đến khám để chẩn đoán bệnh (xem chương 331). Bất thường cơ bản trong bệnh buồng trứng đa nang chưa được hiểu biết đầy đủ. Tăng đậm độ LH trong huyết tương làm nhu mô của buồng trứng và những tế bào của vỏ trong nang noãn tăng chế tiết androgen.

NHỮNG THỂ NHẸ CỦA QUÁ SẢN TUYẾN THƯỢNG THẬN Tuyến thượng thận cũng có thể là nguồn tăng sinh androgen trong trường hợp không có khối u. Những khuyết tật di truyền trong sản sinh steroid của thượng thận (quá sản tuyến thượng thận bẩm sinh) như suy tổn men 21-hydroxylaza, men 11b-hydroxylaza và men 3b-hydroxysteroid dehydrogenaza có thể gây nam tính hóa. Mối suy tổn enzym này có thể xảy ra trong thể xuất hiện muộn với chứng rậm lông hay nam tính hóa, và kinh nguyệt không đều trong tuổi dậy thì và tuổi trưởng thành (xem chương 333). Biểu hiện lâm sàng trong những trường hợp này khó phân biệt với bệnh buồng trứng đa nang. Chứng suy hụt muộn 21-hydroxylaza hay gặp nhất và đã được nghiên cứu rộng rãi nhất. Tỷ lệ gặp trong số những người rậm lông nói chung, trong số những người thiểu kinh có lẽ vào quãng vài phần trăm. Việc thấy các hàm lượng cao andrigen thượng thận trong huyết tương (như dehydroepiandrosteron sulfat) hay thấy hiện tượng cường androgen trong khi dùng dexametazon để ức chế không nhất thiết có ý nghĩa về sự tăng sản sinh androgen là do suy tổn đặc hiệu sản sinh steroid của thượng thận. Nhưng những phát hiện này có thể có ích trong việc hướng dẫn điều trị.

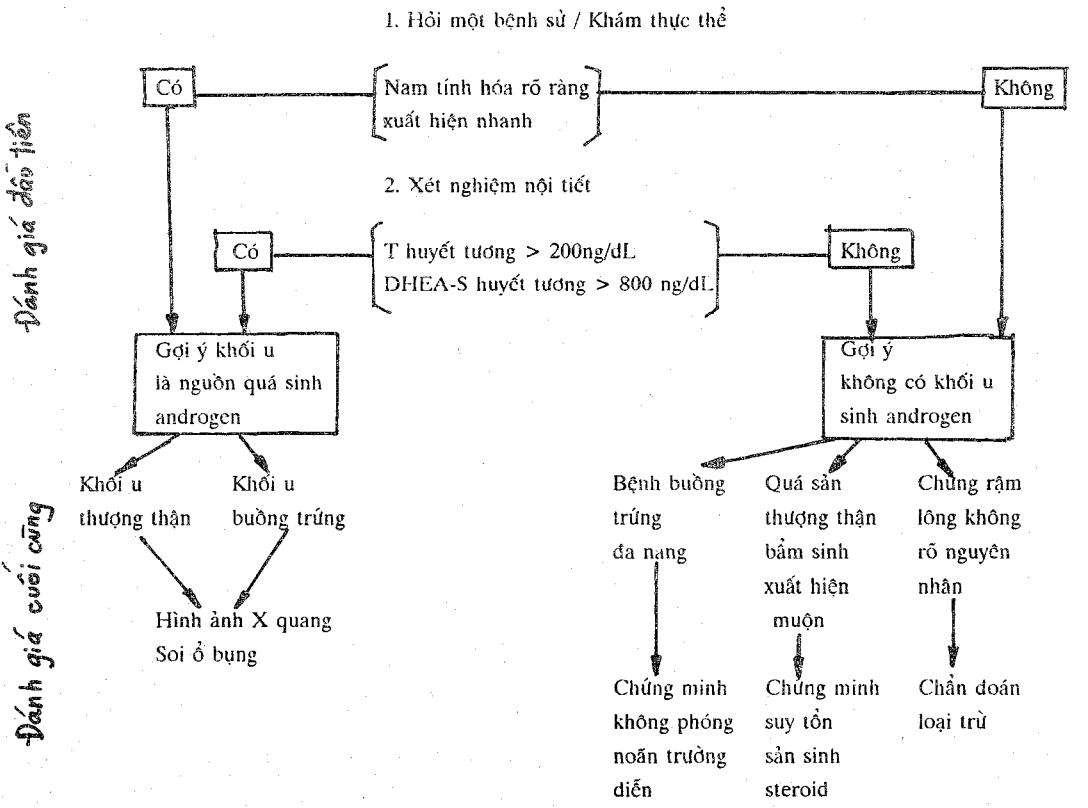
CHỨNG RẬM LÔNG KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN Đối với nhiều phụ nữ có rậm lông không thể lập được chẩn đoán đặc hiệu. Từ ngữ "rậm lông không rõ nguyên nhân" được dùng cho những phụ nữ có tăng rõ ràng androgen nhưng lại có kinh nguyệt đều, có buồng trứng kích thước bình thường, không thấy dấu hiệu của khối u thượng thận hay buồng trứng và chức năng thượng thận cũng bình thường. Ở những phụ nữ này thường có sự tăng nhẹ androstenedion và testosteron trong huyết tương. Testosteron sản sinh cao hơn bình thường, nhưng ở mức thấp hơn so với những người có bệnh buồng trứng đa nang.

Kinh nghiệm sử dụng chất kháng androgen cyprosteron acetat (không có ở Mỹ) chứng tỏ rằng thể rậm lông này có vai trò trung gian của androgen, vì điều trị có làm nhẹ bệnh. Những phụ nữ mắc chứng rậm lông không rõ nguyên nhân có thể mãi mãi có sự chế tiết andeogen bình thường, hay biểu hiện một tình trạng bệnh lý thật sự. Một số phụ nữ trước đã định chẩn đoán là rậm lông không rõ nguyên nhân, nay lại có biểu hiện nhẹ ban đầu của bệnh buồng trứng đa nang, nhưng phần lớn rậm lông không đi kèm theo hay có những triệu chứng tiếp theo của rối loạn chức năng buồng trứng. Nếu những người phụ nữ này có mức sản sinh androgen bình thường thì sự rậm lông của họ chủ yếu là nhược điểm về mỹ quan.

ĐÁNH GIÁ CHẨN ĐOÁN Sự quyết định đánh giá một chẩn đoán phức tạp vào thời điểm nào là tùy thuộc vào nhiều yếu tố. Một sự đánh giá như thế này là phù hợp đối với tất cả mọi phụ nữ có rậm lông và có nam tính hóa, hoặc là phải thực hiện đối với những phụ nữ chỉ có rậm lông đơn thuần, phụ thuộc vào mức độ trầm trọng, sự phân bố và tốc độ mọc lông. Hình 46-1 cho thấy cách tiếp cận đánh giá chẩn đoán. Hỏi bệnh sử, đặc biệt chú ý đến việc dùng thuốc và đến những chi tiết của phát triển dậy

thì, tiền sử kinh nguyệt và mối liên quan của chúng với sự xuất hiện tăng mọc lông. Khám thực thể nhằm đánh giá những vị trí mọc lông phụ thuộc vào androgen (mu, nách, mặt, thân và chi), và đánh giá những dấu hiệu của nam tính hóa liên quan với mức tăng sản sinh androgen khiến cho nghĩ rằng có khối u. Những dấu hiệu ấy gồm sự giãn rộng thanh quản (làm trầm giọng nói), hói vùng thái dương, phì đại âm vật và tăng khối cơ vòng chi. Cũng cần tìm những dấu hiệu của tăng tiết cortisol, (cương huyết, béo bệu hướng tâm, vết rạn và những đệm mỡ ở cổ, ở trên xương đòn). Thăm khám tiểu khung để nắn tìm các khối buồng trứng. Những xét nghiệm thích hợp trong đó có định lượng androgen trong huyết thanh và có thể chụp X quang để xác định hình ảnh các buồng trứng và tuyến thượng thận. Các định lượng mức cơ sở của dehydroepiandrosteron sulfat nếu cao hơn 800ng/dL hay của testosteron nếu trên 200ng/dL là gợi ý có khối u, nguồn gốc của tăng tiết androgen. Trong trường hợp hàm lượng testosteron ở vào phạm vi bình thường thì lại càng khó phán đoán, vì tổng hàm lượng ở phụ nữ không nhất thiết phản ánh hàm lượng hormon tự do hay hormon không gắn dù trong điều kiện tăng hay giảm globulin mang testosteron. Nếu nghi ngờ có hội chứng Cushing thì phải đánh giá bằng chứng nghiệm chuẩn ức chế bằng dexamethason, một khi chứng nghiệm thăm dò bình thường (như bài tiết cortisol tự do trong nước tiểu hay sau ức chế qua đêm bằng dexamethason). Chẩn đoán bệnh buồng trứng đa nang dựa trên tiền sử và những nét lâm sàng đặc biệt trên một phụ nữ không phóng noãn trường diễn. Những phụ nữ có rậm lông nặng kèm theo nang trứng cá có thể thăm dò bằng chứng nghiệm kích thích cosyntropin ngắn hạn và đo 17-hydroxyprogesteron trong huyết tương, để phát hiện quá sản tuyến thượng thận xuất hiện muộn (xem chương 325).

Hình 46-1. Tiếp cận chẩn đoán một bệnh nhân rậm lông. T=testosteron; DHEA-S = dehydroepiandrosteron sulfat.



XỬ TRÍ Trong trường hợp rậm lông do dùng thuốc hoặc do khối u buồng trứng, thượng thận gây nên,

việc điều trị không phức tạp. Phải ngừng thuốc hoặc phải cắt bỏ khối u. Trong trường hợp có suy tổn sản sinh steroid tuyến thượng thận, điều trị bằng cách dùng glucocorticoid để ức chế sự sản xuất thừa ACTH, do đó ức chế sản sinh androgen. Trong hầu hết các trường hợp (bệnh buồng trứng đa nang cũng như chứng rậm lông không rõ nguyên nhân) cần phải sử dụng cả hai mặt điều trị, thẩm mỹ và ức chế sản sinh androgen hay kháng tác dụng androgen tại phạm vi nhận cảm.

Điều trị thẩm mỹ trực tiếp nhằm vào cách che dấu hay nhổ lông ở những vùng da lộ ra ngoài. Những đám lông nhỏ có thể tẩy trắng bằng hydrogen peroxid. Những phương pháp làm mất lông được xếp làm hai loại, làm rụng lông (làm mất lông khỏi bề mặt của da) và nhổ lông (lấy nguyên cả lông và chân lông). Kỹ thuật làm rụng lông có thể dùng phương pháp cạo, có thể dùng phương pháp hóa học. Cạo không có tác dụng giảm tốc độ mọc lông hay giảm thô (mặc dù những đầu mút cùn của lông có thể gây nhám). Nhưng cạo ở những vùng ngoài nách và cẳng chân không được đa số phụ nữ chấp nhận. Phương pháp làm rụng lông bằng hóa chất có tác dụng đối với những vùng cần làm rụng lông giới hạn và thường vô hại nếu sử dụng đúng đắn. Phần lớn những chất làm rụng lông có thể mua được là các thế phẩm của cồn lưu huỳnh như acid thioglycollic. Những chất này khử các liên kết disulfid trong các nhánh peptid của keratin. Sợi lông trương ra, mềm đi tới mức có thể rửa tuột ra khỏi da. Cần cẩn thận tránh da bị kích thích vì tính kiềm của các chế phẩm này. Nhổ lông tạm thời có thể bằng cách nhổ (chỉ tiện lợi khi lông mọc riêng rẽ) hoặc dùng liệu pháp quệt sáp. Sáp được làm chảy ra rồi quệt lên da. Khi sáp nguội đi và kết lại, người ta lột sáp ra và lông bị bóc ra theo. Phương pháp này không được thoải mái nhưng có thể đạt kết quả tốt nhất tại các phòng điều trị. Nhổ lông có tác dụng lâu dài chỉ có thể tiến hành bằng phương pháp điện phân. Phương pháp điều trị này tốn kém và mất nhiều thì giờ, kết quả phụ thuộc vào kỹ xảo của nhà điện phân.

Trong khi điều trị thẩm mỹ được tiến hành, cũng nên thử làm giảm sự quá sản sinh androgen. Điều trị kết hợp với thuốc tránh thai uống để ức chế sản sinh androgen của buồng trứng khi không còn nhu cầu sinh sản nữa. Để giảm xuống mức tối thiểu những tác dụng phụ, cần hạ liều estrogen xuống thấp nếu có thể được. Những phụ nữ trên 35 tuổi, những người hút thuốc lá và những người có huyết áp cao, những người có tiền sử bệnh nhồi tắc mạch, suy chức năng gan hay nghi có khối u phụ thuộc vào estrogen đều không được điều trị bằng thuốc tránh thai. Có thể làm mất tăng sinh androgen của thượng thận bằng cách dùng những liều nhỏ dexamethason và có ích trong điều trị những phụ nữ bị suy muộn 21-dehydroxylaza.

Đối kháng với những tác dụng của androgen lên nang lông là cơ sở của phương thức điều trị chủ yếu khác của các chất kháng androgen. Cyproteron acetat đã được dùng có kết quả nhưng chưa có ở Mỹ. Spironolacton có tác dụng kép, vừa ức chế nhận cảm androgen, vừa ức chế sản sinh androgen, dùng để điều trị xen kẽ thì tốt. Cimetidin cũng kết chặt với chất nhận cảm androgen và tác động như một chất kháng androgen, nhưng không đem lại lợi ích chung trong điều trị chứng rậm lông.

Nếu điều trị dược lý học được đặt ra, người bệnh phải được chuẩn bị chấp nhận giao ước 6 tháng thử xem hiệu lực ra sao. Ngay cả trong điều trị kéo dài, sự đảo lộn đột ngột đối với mọc lông đã có rồi thì có thể không thực hiện được bằng tổng hợp androgen hay bằng tác dụng của androgen. Những cách xử lý bằng hormon như thế có thể làm ngưng hay làm chậm tốc độ mọc lông, nhưng lông đã mọc rồi thì phải bàn đến việc sử dụng phương pháp điều trị thẩm mỹ.

Mục 8. Những biến đổi về da

47. CÁCH GIẢI THÍCH NHỮNG BIẾN ĐỔI VỀ DA

KHÁM DA VỀ MẶT LÂM SÀNG

Sự nhận dạng những tổn thương, hoặc những biến đổi ở da là một vấn đề tương tự như sự nhận biết các tế bào trên một tiêu bản máu, bằng những chi tiết nhỏ có tầm quan trọng lớn nhất. Các thương tổn được phát hiện có thể là do bệnh nhân than phiền, hoặc do phát hiện ngẫu nhiên trong khi khám bệnh một cách thường quy, hoặc do bệnh nhân than phiền về một số biểu hiện như sốt, ho, đau khớp v.v... Sự nhận biết tính chất quan trọng hay không của các thương tổn da thường gặp trong khi khám bệnh thường quy là một phần cần thiết trong nhiệm vụ của người thầy thuốc.

Vì sự nhận dạng các thương tổn da là điều thiết yếu để chẩn đoán những bệnh ở da, vì vậy đôi mắt của thầy thuốc có giá trị bậc nhất, mà người thầy thuốc có sẵn. Cần có ánh sáng thích hợp, tốt nhất là ánh sáng tự nhiên. Sự khám nghiệm toàn da cần bắt đầu bằng sự đánh giá sơ bộ chung của người bệnh khi họ được cởi hết quần áo. Cách tiếp cận một cách có hệ thống để khám toàn da phải theo thứ tự sau đây: bắt đầu khám các móng tay, rồi đến mặt trước và mặt sau của cánh tay; tiếp đó khám da đầu, mặt, thân, chi dưới và các kẽ ngón chân; sau đó đến niêm mạc, bao gồm niêm mạc miệng và hậu môn, sinh dục. Người khám các thương tổn da cần chú trọng (1) đến *thể loại* đặc hiệu của thương tổn (2), hình thù (3), cách sắp xếp các nhóm thương tổn, như sắp xếp theo đường thẳng, hình cung, hình nhẫn, hình nhiều cung, dạng herpes, dạng Zona, vằn vèo, cũng như cách phân bố các thương tổn.

Các *thể loại thương tổn* da có thể được phân nhóm bằng cách xác định mức độ cao thấp và định khu của thương tổn, so sánh với da thường (Bảng 47-1). Thí dụ: cần phân biệt các thương tổn lõm xuống hoặc lồi lên, nổi cao hẳn hoặc thấp hẳn so với mặt da bình thường. Những thương tổn nằm trong phạm vi bệnh ngoài da đã được liệt kê ở hình 47-1 và bảng 47-1 và hình ảnh tổ chức học đã minh họa ở các hình 47-2 đến 47-13.

Hình thù của một thương tổn riêng rẽ và sự sắp xếp của hai trong nhiều thương tổn có liên quan với nhau, đôi khi là những đầu mối quan trọng để chẩn đoán. Sự sắp xếp các thương tổn thành hàng thường gợi cho ta nghĩ đến một căn nguyên ngoại lại; chúng có thể xuất hiện vì quá trình bệnh lý có liên quan đến một tĩnh mạch, một thành phần bạch huyết hay một tiểu động mạch. Cách sắp xếp đó thường gặp ở các loại u hamartoma (u cơ mạch) khác nhau, da có liên quan đến các tế bào thượng bì hoặc tế bào sắc tố hoặc cả tổ chức đệm trung bì nữa. Ngược lại, cách sắp xếp thành hình nhẫn và hình cung của các thương tổn thường tương đối hay gặp, vì vậy, hiếm khi hướng ta đến một chẩn đoán đặc hiệu. Tuy nhiên, những thương tổn hình "mống mắt" (còn gọi là hình "bia bắn"), là một loại thương tổn đặc biệt và quan trọng, biểu hiện bằng một vết dát hay một sẩn tấy đỏ hình nhẫn hoặc đồng tâm, kèm theo một sẩn đỏ tía hay một mụn nước ở trung tâm. Các thương tổn hình mống mắt hay bia bắn là những thương tổn đặc biệt của hội chứng hồng ban đa dạng. Các dát hình nhẫn có thể gặp trong ban dị ứng thuốc, giang mai 2 và lupus đỏ. Các thương tổn hình nhẫn có vảy thường gợi ý chẩn đoán bệnh nấm da. Bệnh vảy phấn hồng hay bệnh vảy nến. Các gợn hình cung xuất hiện ở các thương tổn rắn bò, cũng như các u cục trong giang mai muộn, đều được xếp vào kiểu thương tổn hình rắn (trông giống con rắn).

Những thương tổn đứng kề sát nhau, được mô tả là *cụm lại* và tương đối ít có giá trị chẩn đoán, trừ một số kiểu đặc biệt như dạng herpes, coi như đặc hiệu cho bệnh herpes đơn hoặc bệnh herpes-zoster (bệnh Zona). Cho nên cách sắp xếp thành chùm dạng Zona đặc biệt, gặp ở một kiểu bệnh da hình giải, được thấy một cách đặc trưng ở bệnh Zona. Cách sắp xếp kiểu này của những thương tổn u da có thể thấy ở carcinom và di căn. Cách sắp xếp thành mạng lưới thường do hiện tượng giãn mạch và gặp ở bệnh cutis marmorata và livedo reticularis.

Sự phân bố các vị trí khu trú của thương tổn da thường được nhấn mạnh quá mức trong chẩn đoán bệnh da. Thể loại, hình thù và cách sắp xếp các thương tổn có thể quan trọng lớn hơn. Theo cách phân bố, các thương tổn có thể được phân thành các loại: *riêng rẽ, khu vực* hay rộng khắp; khi thương tổn bao phủ toàn da, kể cả tóc, móng, thì xếp loại là "toàn bộ". Khi các thương tổn xuất hiện ở cả hai bên, đối xứng nhau, yếu tố gây bệnh thường là nội sinh, tức là lan tràn bằng đường máu. Sự đối xứng hai bên là đặc điểm của sự quá nhạy cảm và là một đáp ứng thường gặp đối với một loại thuốc. Các thương tổn do nhạy cảm với ánh nắng mặt trời thường khu trú ở phần hở của cơ thể đã chịu tác dụng của ánh sáng. Ở mặt, những vùng thường không bị thương tổn là các nếp gấp da ở vùng trên mí mắt, da đầu có tóc che phủ, vùng dưới cằm và sau hai tai.

KHÁM DA BẰNG XÉT NGHIỆM VÀ PHƯƠNG TIỆN KHÁC

Có một số trợ giúp chắc chắn, về kỹ thuật, lâm sàng và xét nghiệm cần thiết cho thăm khám lâm sàng và nhận định các thương tổn da.

CÁCH TRỢ GIÚP CHO THỊ LỰC

Sự phóng đại Một số dấu hiệu để chẩn đoán chỉ được bộc lộ bằng cách phóng đại các thương tổn da, ví như các nón sừng ken vào nang lông là chỉ điểm của bệnh lupus đỏ, hiện tượng giãn mạch rất mịn và bờ viền có gờ cao, là chỉ điểm của ung thư tế bào đáy, và màu hơi xanh (nếu có) là chỉ điểm của u hắc tố ác tính sơ phát sớm. Một kính lúp phóng đại (7x) bỏ túi cần cho sự nhận dạng đúng đắn.

Phương pháp soi xiên Trong một buồng tối, ánh sáng chiếu nghiêng lên các thương tổn da thường cho phép phát hiện những độ lồi lõm rất nhỏ của thương tổn, và đôi khi cũng có lợi trong việc đánh giá mức lan tràn của các thương tổn.

Phương pháp ấn kính Ấn kính là một kỹ thuật thiết yếu trong khám da vì nó cho phép phân biệt xuất huyết dưới da với đất tấy đỏ. Dùng một lam kính hoặc bằng chất dẻo trong suốt ấn mạnh lên thương tổn, nếu là đất đỏ, sức ép của lam kính sẽ làm bộc lộ sự giãn nở của các mao quản chứ không phải sự thoát máu ra ngoài thành mạch, vì vậy trong xuất huyết thì thương tổn không thể trở thành màu trắng khi ấn kính. Dùng phương pháp ấn kính cũng sẽ hướng ta đến bệnh sarcoid, u lympho và lao da nếu thấy các u trở nên trong suốt, hơi vàng nâu hoặc màu "nước táo đông".

Bảng 47-1. Các loại thương tổn da

Thương tổn phẳng (ngang với mặt da)	Thương tổn gờ cao (cao hơn mặt da)	Thương tổn lõm (thấp hơn mặt da)
Dát	Mụn nước và bọng nước	Teo da *
Nhồi máu +	Mụn mủ	Xơ cứng + ‡
Xơ cứng + ‡	Áp xe §	Trợt
Giãn mạch ‡	Nang ‡	Xước
	Sẩn	Sẹo ‡
	Sẩn hình cung (Wheal)	Loét
	Mảng	Rò §
	U cục §	Hoại tử *
	Xùi	
	Dày sừng	
	Vảy da	
	Vảy tiết +	
	Liken hóa	

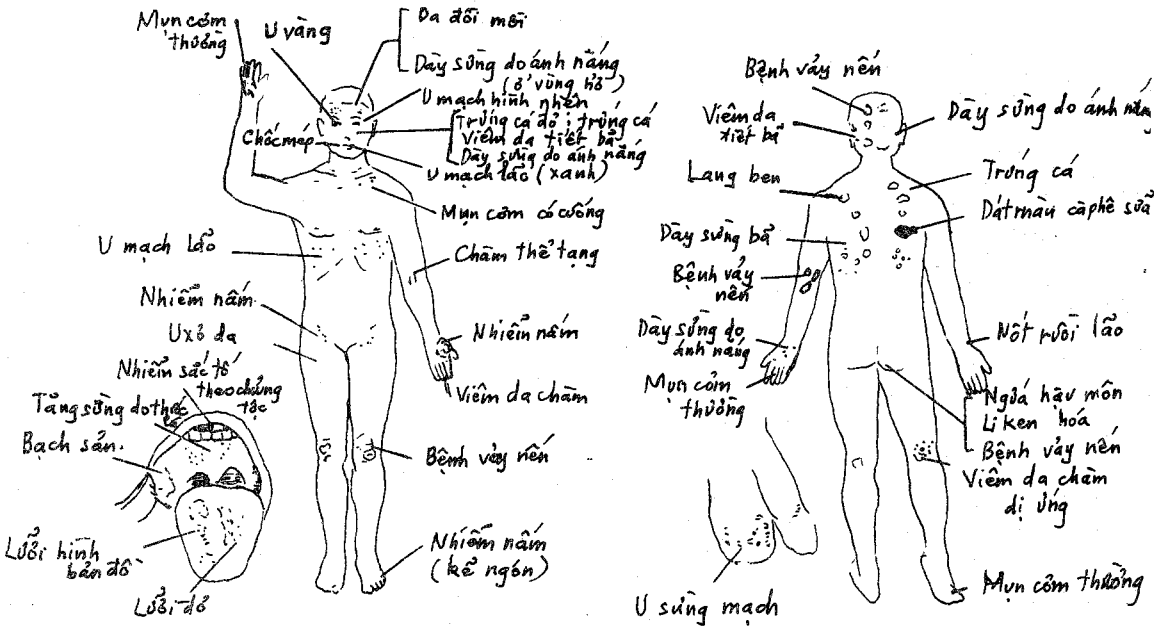
** Cũng có thể phẳng với mặt da.
+ Cũng có thể thấp hơn mặt da.
‡ Cũng có thể cao hơn mặt da.
§ Cũng có thể bằng hoặc thấp hơn mặt da.

Tia tử ngoại sóng dài hay đèn Wood Ánh sáng tử ngoại sóng dài (360nm) hoặc đèn Wood là nguồn chiếu sáng cần thiết để khám đầy đủ mặt da. Đèn Wood là một đèn thủy ngân cao áp với một kính lọc hợp chất đặc biệt làm bằng niken oxid và silica (lọc Wood). Kính lọc này cho phép giải tia dài 360nm xuyên qua, và một số cơ cấu tổ chức sẽ huỳnh quang lên khi giải tia này chiếu vào.

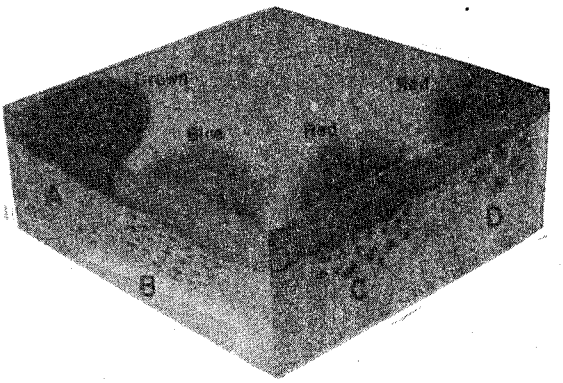
Đèn Wood quan trọng để phát hiện màu huỳnh quang đỏ hồng nhạt của nước tiểu bệnh nhân bị loạn chuyển hóa porphyrin da muộn (porphyrin cutanea tarda); cho thêm acid hydrochloric 5% sẽ làm nước tiểu càng thêm huỳnh quang hơn nhiều vì porphyrin tiền thân sẽ được oxy hóa để trở thành porphyrin.

Đeng Wood cũng giúp ích nhiều trong đánh giá sự thay đổi sắc tố ở da, nó giúp phát hiện cả sự tăng sắc tố và giảm sắc tố. Vì melanin là chất hấp thu ánh sáng tử ngoại, cho nên các vùng có tăng hắc tố melanin sẽ càng lộ rõ hơn khi chiếu đèn Wood vào. Ngược lại, các vùng da giảm melanin sẽ giảm cường độ tím (tức là tăng độ phản chiếu), vì ánh sáng tử ngoại không được hấp thu. Đèn Wood có thể là phương tiện duy nhất để phát hiện những dát giảm hắc tố mà nhiều khi rất khó phân định trong bệnh xơ não đa u, một dấu hiệu di truyền trội liên quan đến chứng chậm tinh thần và động kinh. Các đốm trắng xuất hiện từ khi lọt lòng và sẽ tồn tại suốt đời, vì vậy, đó là một dấu hiệu quan trọng của rối loạn di truyền trầm trọng này. Trong khám phát hiện bệnh hàng loạt, đèn Wood có thể dùng để phát hiện bệnh nấm da đầu bằng cách làm huỳnh quang các sợi tóc có nấm.

Hình 47-1. Những thương tổn da thông thường gặp ở mặt trước và mặt sau người bệnh trong khi khám lâm sàng (của Fitzpatrick và cs.)
Xuất xứ: TB Fitzpatrick, trong quyển "Bệnh da trong y học đa khoa", in lần thứ 3, TB Fitzpatrick và cộng sự, New York, Mc Graw-Hill, 1987.

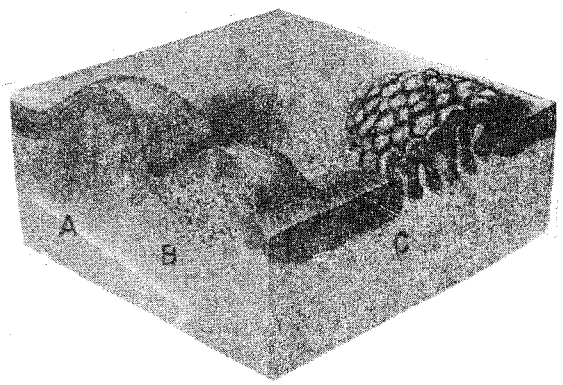


DÁT



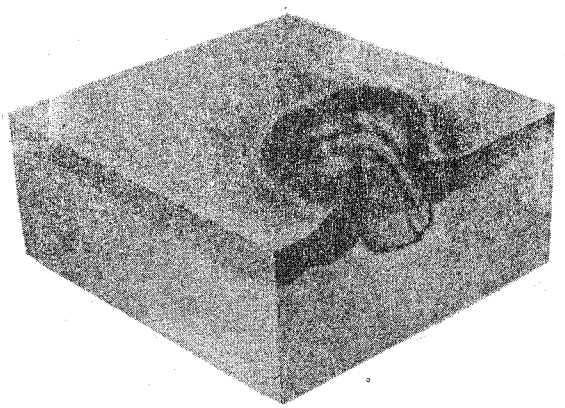
Hình 47-2. *Dát là vùng da có ranh giới có màu sắc khác với màu da bình thường, không gờ cao hoặc lõm xuống so với bình diện da xung quanh. Các dát có thể to nhỏ khác nhau và là kết quả của sự giảm sắc tố (như ở bệnh bạch biến) hoặc tăng sắc tố -melanin (A) hay hemosiderin (D) - như đốm cà phê sữa và đốm mông, cổ, hoặc dị dạng huyết quản như u mao quản hay sự giãn mao quản nhất thời (dát đỏ) (C). Dùng một phiến kính ấn lên bờ một thương tổn đỏ là một phương pháp đơn giản và đáng tin cậy để phát hiện sự xuất thoát các hồng cầu. Nếu ấn kính mà màu đỏ vẫn tồn tại, thì thương tổn có thể là do xuất huyết (D); nếu màu đỏ biến mất khi ấn kính, thì thương tổn có tính chất viêm tấy và do sự giãn nở huyết quản (C).*

SẨN

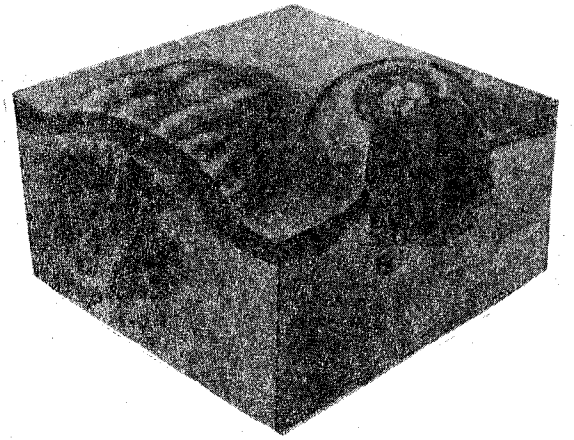


Hình 47-3. *Sẩn là một thương tổn chắc, thường nhỏ hơn 1cm đường kính; đa số nổi gờ cao hơn, chứ không chìm xuống, so với bình diện da xung quanh. Sự gồ cao đó là do những chất tích đọng chuyển hóa ở trung bì (A), hoặc do các thâm nhiễm khu trú ở trung bì (B), hoặc do tăng sản tế bào khu trú (C) ở trung bì hay biểu bì. Các sẩn mông có bờ rõ rệt là kết quả của sự tăng sinh về số lượng tế bào biểu bì (C) hoặc tế bào sắc tố. Các sẩn trung bì sâu hơn do các thâm nhiễm tế bào tạo nên, thường có bờ không rõ rệt. Về địa hình của sẩn hoặc đám, có thể có nhiều thương tổn, nhỏ, đứng san sát với nhau, nhô cao hẳn và được gọi là sẩn sùi (C).*

LOÉT

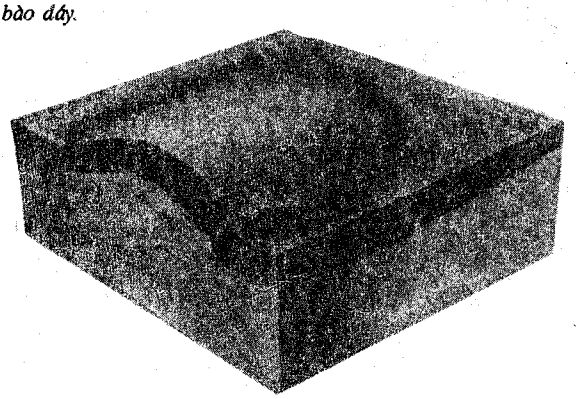


Hình 47-4. *Loét là một thương tổn trong đó có sự hủy hoại biểu bì và lớp nhú của trung bì. Một số đặc điểm có thể giúp cho sự xác định nguyên nhân của ổ loét bao gồm vị trí, bờ, đáy, chất tiết dịch và đặc điểm định khu kết hợp khác như các u, vết sước, giãn tĩnh mạch, phân bố lông, tóc, có hay không tiết mồ hôi, và mạch đập kề ổ loét.*



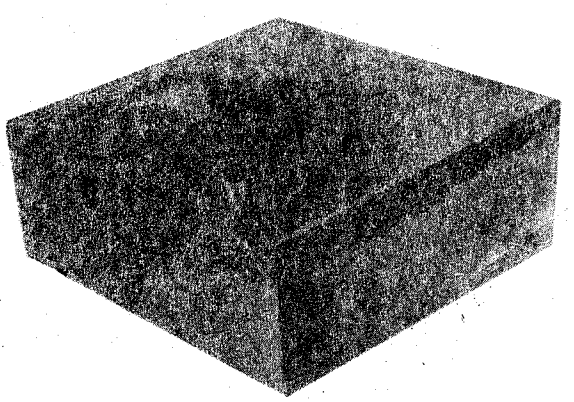
U CỤC

Hình 47-5. Một u hay cục là một thương tổn chắc khi sờ nắn, tròn hay bầu dục, nằm sâu hơn sẩn, ở trung bì hay tổ chức dưới da (A), hoặc trong lớp biểu bì (B). Độ sâu của thương tổn, chứ không phải kích thước của nó, là yếu tố chủ yếu để phân biệt giữa u và sẩn. Các u được hình thành do thâm nhiễm tế bào (A), tân sản (B) hay lắng đọng chất chuyển hóa ở trung bì, hoặc tổ chức dưới da, và thường là chỉ điểm của một bệnh hệ thống. Bệnh giang mai muộn, lao, nấm sâu, u lympho và ung thư di căn chẳng hạn, có thể biểu hiện bằng các u da. Vì thế, đối với những u tồn tại kéo dài mà không xác định được, cần làm sinh thiết và nghiền nát một ít tổ chức lấy được trong cối vô trùng để nuôi cấy tìm nấm. Các u có thể xuất hiện do kết quả của sự tăng sản lành tính hay ác tính của tế bào Keratin, như trong bệnh u sừng gai (B), hột cơm thông thường và carinom tế bào gai và tế bào đáy.



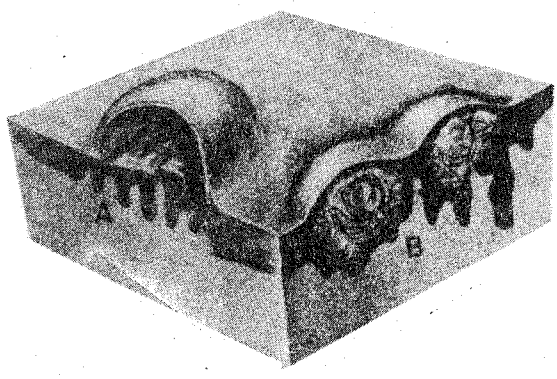
SẨN PHÙ

Hình 47-6. Sẩn phù là một sẩn gờ cao lên, bề mặt khum tròn hoặc phẳng, màu đỏ nhạt, có đặc điểm là rất chóng xẹp xuống và sẽ biến mất sau vài tiếng đồng hồ. Sự quan sát các bờ của sẩn phù sau khi được đánh dấu bằng bút chì, đã cho thấy bờ của sẩn phù nhích dần một cách tương đối nhanh chóng ra vùng da lành xung quanh. Sẩn phù là kết quả của sự phù thũng lớp nông của trung bì.



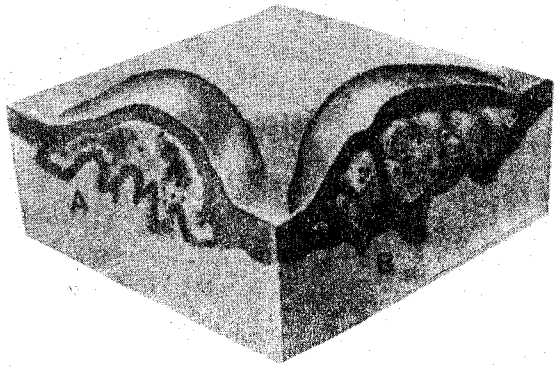
MỤN NƯỚC

Hình 47-7. Mụn nước (dưới 0,5cm) hay bọng nước (to hơn 0,5cm) là một thương tổn nổi gờ cao, có ranh giới và chứa dịch lỏng. Thường vách của mụn nước mỏng đến mức như là trong suốt và huyết thanh, bạch huyết, máu hay thoát dịch tế bào chứa trong đó có thể nhìn thấy được. Mụn nước và bọng nước xuất hiện do sự bóc tách ở các mức khác nhau của da: hoặc ở trong lòng biểu bì (đó là mụn nước trong biểu bì), hoặc ở mặt tiếp giáp giữa biểu bì và trung bì (đó là mụn bọng nước dưới biểu bì).



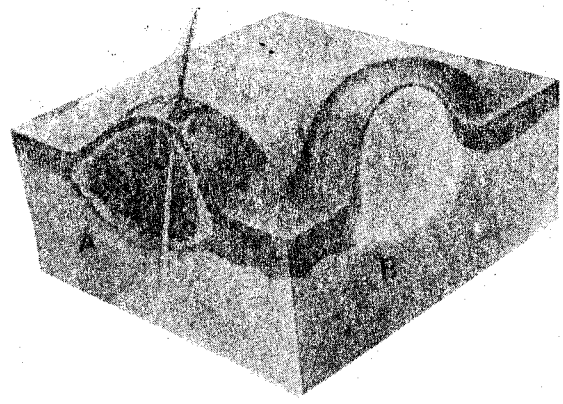
BỌNG NƯỚC (A: dưới lớp sừng - B: do xốp bào)

Hình 47-8. Khi sự bóc tách xảy ra ngay dưới lớp sừng, sẽ xuất hiện mụn nước hay bọng nước dưới sừng (A), như trong bệnh chốc hay bệnh mụn mủ dưới sừng. Mụn nước trong biểu bì có thể là hậu quả của sự phù thũng trong tế bào, tức là xốp bào (B), được coi như đặc điểm của các phản ứng quá cảm chậm của biểu bì (như trong bệnh viêm da dạng chàm tiếp xúc) và trong bệnh tổ địa (B). Về lâm sàng, các mụn nước xốp bào có thể biểu hiện hoặc không biểu hiện bằng những mụn nước rõ rệt.



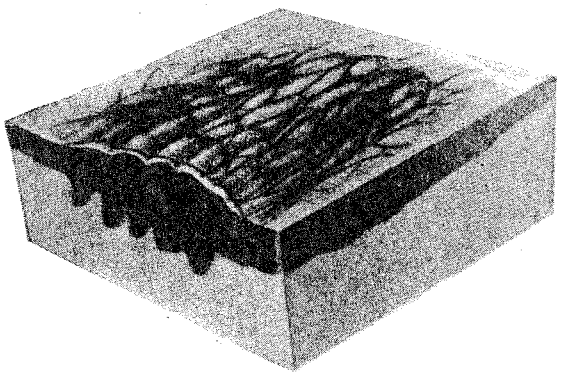
MỤN NƯỚC (A: do đứt cầu gai - B: do virus)

Hình 47-9. Hiện tượng mất cầu nối giữa các tế bào, tức cầu nối gian bào được gọi là hiện tượng đứt cầu gai (A), và kiểu bọng nước nằm trong biểu bì này gặp ở bệnh pemphigus thông thường; sự bóc tách này thường xuất hiện ngay trên lớp đáy như trong bệnh pemphigus thông thường và dưới lớp sừng như trong pemphigus vẩy lá. Virus gây nên một "sự thoái hóa căng phình" kỳ lạ của tế bào biểu bì (B), như trong bệnh Zona, herpes, đậu mùa và thủy đậu. Các bọng nước do virus có một điểm lõm ở trung tâm ("hình rốn").



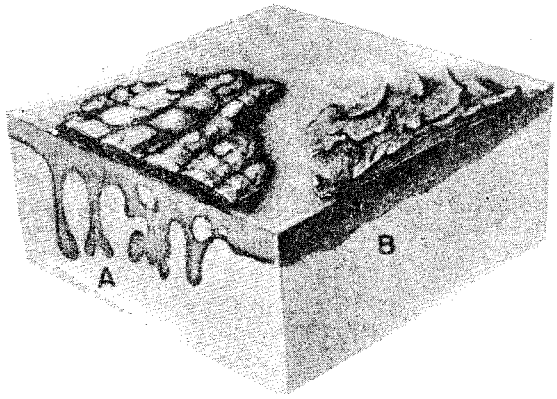
MỤN MỦ

Hình 47-10. Mụn mủ là một thương tổn nổi gờ cao lên trên mặt da, có ranh giới, chứa chất tiết dịch là mủ, màu trắng, vàng hoặc vàng hơi xanh. Thương tổn có thể xuất hiện ở một nang lông (A), hay ở da thường (B). Mụn mủ có thể có kích thước và hình thù khác nhau, tuy nhiên, mụn mủ ở nang lông luôn luôn có hình nón và thường có một sợi lông ở trung tâm. Các thương tổn mụn nước trong các bệnh do virus (thủy đậu, đậu mùa, đậu bò, herpes và Zona) có thể hóa mủ thứ phát. Đối với tất cả các loại mụn mủ cần nhuộm gram và nuôi cấy để phân lập các cầu trùng gram (+) nội tế bào.



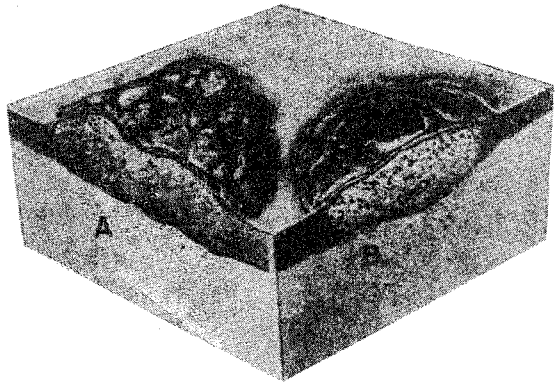
ĐÁM

Hình 47-11. *Đám là một thương tổn gồ lên trên mặt da, có diện tương đối rộng so sánh với độ cao của nó. Thông thường, nó được hình thành do sự hội tụ của các sẩn, như trong bệnh vẩy nến và bệnh u xùi dạng nấm. Hiện tượng liken hóa là do sự tăng sản của tế bào Keratin và lớp sừng, tạo nên một cơ cấu giống như đám. Da dày lên và các nếp da hiện lên rõ nét hơn. Quá trình bệnh lý hình thành do cọ gãi liên tục, và thường xuất hiện ở người có cơ địa dị ứng. Liken hóa thường gặp trong bệnh chàm.*



VẨY DA

Hình 47-12. *Tế bào biểu mô được thay mới hoàn toan, cứ 27 ngày một lần, Sản phẩm cuối cùng của quá trình toàn hủy đó là lớp sừng. Lớp ngoài cùng của da, tức lớp sừng, không còn nhân tế bào, nên vẫn bong đi mà ta không nhận biết. Khi mức tăng sinh tế bào biểu bì quá nhanh, thí dụ trong bệnh vẩy nến, lớp sừng không được hình thành một cách bình thường và các tế bào lớp sừng vẫn còn nhân. Về lâm sàng, sự bong ra của các tế bào lớp sừng tạo thành vẩy da. các vẩy da bám chắc, sờ vào thô ráp (như giấy nhám) là do sự tăng độ dày của lớp sừng ở từng điểm khu trú và được thấy một cách điển hình ở chứng dày sừng do ánh nắng (B).*



VẨY TIẾT

Hình 47-13. *Vẩy tiết được hình thành do huyết thanh, máu hoặc mủ khô và đóng bánh lại trên da. Đó là dấu hiệu của sự nhiễm khuẩn. Vẩy tiết có thể mỏng, mảnh dẻ và dễ vỡ (A), hay dày và dính (B). Vẩy tiết có màu vàng khi do huyết thanh khô tạo thành màu xanh hoặc vàng xanh khi do chất tiết có mủ và màu đỏ hay thẫm đỏ khi do máu. Vẩy tiết nông trông như màu mật ong, mỏng manh, lóng lánh (A) và là đặc trưng trong bệnh chốc. Khi sự xuất tiết ăn sâu đến toàn bộ biểu bì, vẩy tiết sẽ dày và dính, như trong bệnh chốc loét (B).*

THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG

Test áp Các chuyên gia bệnh da dùng test áp trước tiên để phát hiện sự nhạy cảm của da do tiếp xúc. Về vấn đề này, một số chất tiếp xúc đã được ghi ở bản chuyên khảo của Fisher.

Dấu hiệu Darier Dấu hiệu Darier, một đáp ứng lâm sàng có ích đã được dùng làm thử nghiệm trong bệnh mày đay sắc tố, bằng cách dùng đầu cùn của quản bút xát mạnh lên dát thâm trên da. Với bệnh mày đay sắc tố (bệnh tế bào bón), trong vòng vài phút sau khi xát sẽ xuất hiện một sẩn phù có gờ cao, màu đỏ, có thể sờ thấy được, do sự giải thoát histamin từ các tế bào bón.

CÁC PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM

Xét nghiệm vi khuẩn ở vẩy tiết và sinh thiết Ở tất cả các thương tổn có vẩy tiết và mủ, cần nhuộm gram và nuôi cấy chất tiết dịch để tìm vi khuẩn. Các ổ loét và khối u cần được sinh thiết bằng cách lấy một mảnh tổ chức từ bề mặt da sâu đến lớp mỡ dưới da. Một phần mảnh sinh thiết cần được thái nhỏ vào một cái cối sạch và nuôi cấy tìm vi khuẩn (bao gồm các mycobacterium điển hình và không điển hình) và tìm nấm.

Xét nghiệm nấm Sự có mặt của sợi nấm có thể được xác định bằng cách nhỏ kali hydroxid 10% lên một mảnh vẩy da nhỏ, sau đó hơ nóng nhẹ. Các vẩy da và tóc cần nuôi cấy lên môi trường Sabouraud để tìm nấm sợi và nấm men.

TestTzanck Tét Tzanck tức là xét nghiệm vi thể các tế bào ở nền các mụn nước, cho phép xác định sự có mặt của tế bào biểu mô khổng lồ và tế bào khổng lồ nhiều nhân, gặp trong các bệnh herpes, Zona và thủy đậu, chất liệu lấy bằng lưỡi dao nạo nhẹ lên nền các mụn nước, được dàn lên phiến kính, nhuộm Giemsa hoặc Wright và đem soi.

Xét nghiệm huyết thanh trên kính hiển vi nền đen để tìm xoắn khuẩn giang mai Dùng kính hiển vi nền đen xét nghiệm chất huyết thanh lấy từ vết loét hay vết trợt ở bộ phận sinh dục nam hay nữ, là chủ yếu để phát hiện xoắn khuẩn giang mai. Chất liệu lấy từ miệng để xem kính nền đen không có giá trị chẩn đoán, vì do sự có mặt của các xoắn khuẩn không gây bệnh, nên không thể phân biệt được với xoắn khuẩn giang mai.

SINH THIẾT Đặc biệt đối với bệnh da, xét nghiệm các tổ chức về vi thể có thể áp dụng được, vì có thể làm sinh thiết các thương tổn một cách dễ dàng. Mặc dầu với phương pháp cổ điển, người ta cắt một mảnh tổ chức hình elip rồi khâu lại, phương pháp sinh thiết "bấm" là một phương pháp mỹ mãn để chẩn đoán bệnh. Để làm sinh thiết "bấm", người ta dùng loại lưỡi đao dùng một lần, hình ống, nhỏ 3.0 đến 4.0, xoay tròn giữa ngón cái là ngón trỏ nhằm cắt suốt cả bề dày của da bệnh; dùng kìm kéo trụ tổ chức đã cắt đó lên và dùng kéo nhọn cắt đứt mảnh sinh thiết đó ở phần đáy. Chỉ cần gây tê tại chỗ để thực hiện thao tác đơn giản đó, và để cầm máu có thể dùng sức ép hoặc bọt cầm máu, thường không cần khâu.

Bảng 47-2. Cách tiếp cận chẩn đoán bệnh da

I - Lịch sử bệnh

A. Thời gian bị các thương tổn: số ngày, tuần, tháng, năm.

B. Sự liên quan đến mùa, nóng, lạnh, trị liệu trước, uống thuốc.

C. Triệu chứng da: ngứa, đau, tê bì.

D. Triệu chứng thể tạng:

1. Hội chứng "bệnh cấp": nhức đầu, ớn lạnh, sốt, yếu sức.

2. Hội chứng "bệnh mạn tính": mệt mỏi, yếu sức, kém ăn, sút cân, khó chịu.

E. Xem xét lại các hệ thống.

II - Khám thực thể

A. Biểu hiện bên ngoài của bệnh nhân: khó chịu, "ngộ độc", tốt.

B. Thay đổi thân nhiệt: cao.

C. Màu da bình thường: trắng, nâu, đen.

D. Da, 4 dấu hiệu chính: (1) loại, (2) hình thù, (3) cách sắp xếp, (4) cách phân bố các thương tổn.

1. Loại thương tổn.

Thương tổn cơ bản	*Thương tổn tiếp sau*
Dát	Vẩy da
Sẩn, đám	Xuất tiết: khô (vẩy tiết)
Sẩn, phù	ướt (rỉ nước)
U cục	Trợt da
U nang	Sẹo
Mụn, bọng nước	Liken hóa

Mụn mủ

Ổ loét (có thể là

tiếp sau)

Quá sừng (cũng có thể

là tiếp sau)

Xơ cứng

Teo (cũng có thể là

tiếp sau)

Giãn mạch

Nhồi máu

Xuất huyết dưới da

Màu sắc thương tổn hoặc màu sắc của da (nếu thương tổn lan tỏa): trắng, bạch biến, giảm hắc tố; đỏ, hồng ban, hồng, tím nhạt; nâu, tăng hắc tố, đen, xanh, xám, da cam, vàng. Thương tổn màu đỏ do xuất huyết sẽ không trắng khi ấn lên (phương pháp ấn kính).

Sờ nắn

Mật độ (mềm, chắc, cứng, lùng nhùng, như gỗ)

Sai lệch về nhiệt độ (nóng, lạnh)

Sự di động của thương tổn hoặc của da, sự nhạy cảm, buốt

Đánh giá độ sâu của thương tổn (đến trung bì hay dưới da).

2. *Hình thù* từng thương tổn: tròn, bầu dục, đa giác, đa cung, hình nhẫn, nhiều vòng đồng tâm, vằn vèo (như con rắn), lõm đỉnh.

3. *Cách sắp xếp* các thương tổn

Thành cụm: dạng herpes, dạng Zona, hình cung, hình nhẫn, hình mạng lưới (giống như mạng lưới), hình đường thẳng, vằn vèo (như rắn).

Rải rác: thương tổn thưa thớt, kín đáo hay lan tỏa, nghĩa là không có giới hạn.

4. *Cách phân bố* các thương tổn.

Phạm vi: riêng rẽ (chỉ một thương tổn), khu trú, lan tỏa một khu vực, toàn thân.

Hình mẫu: đối xứng, ở vùng hở, điểm tì đè, ở các kẽ, khu trú ở nang lông, bất kỳ.

Hình mẫu đặc biệt: ghẻ, giang mai 2, vẩy nến, viêm da đầu, liken phẳng, bệnh vảy phấn hồng, viêm da dạng herpes, viêm da dị ứng, bạch biến, trứng cá, hồng ban đa dạng, nấm men, viêm da tiếp xúc, lupus đỏ, erythema multiforme, bệnh vảy cá, pemphigus, dạng pemphigus, bệnh porphyria da chấm, xanhthoma, viêm mạch hoại tử (viêm huyết quản).

E. Tóc và móng

F. Niêm mạc

G. Triệu chứng thực thể linh tinh: viêm bạch hạch, to gan, lách; triệu chứng tim; thần kinh, mắt.

III - Xét nghiệm và khám đặc biệt

A. Giải phẫu bệnh lý da.

1. Kính hiển vi ánh sáng thường: vị trí, quá trình, loại tế bào.

2. Huỳnh quang

3. Kỹ thuật đặc biệt: nhuộm, kính hiển vi điện tử, v.v.

B. Xét nghiệm chất liệu da về vi khuẩn học: vẩy da, vẩy tiết hoặc tiết dịch.

1. Soi trực tiếp.

Tìm nấm và nấm men : kali hydroxid 10%

Tìm vi khuẩn : nhuộm gram

Tìm virus : kính phết Tzanck

Tìm xoắn khuẩn : kính hiển vi nền đen

Tìm ký sinh trùng : cái ghẻ từ luống ghẻ

2. Nuôi cấy.

Vi khuẩn: đối với u hạt, nuôi cấy

Nấm: tổ chức thái mỏng

C. Xét nghiệm chung: máu

Vi khuẩn học: nuôi cấy

Huyết thanh học: ANA, STS

Huyết học: hematocrit hoặc huyết sắc tố, tế bào, kính phết phân biệt, độ lắng hồng cầu.

Sinh hóa: đường huyết lúc đói, ure huyết, creatinin

D. Khám ánh sáng Wood.

Nước tiểu: huỳnh quang hồng da cam trong bệnh porphyri da chậm (thêm acid hydrochloric 5%).

Tóc (ở bệnh nhân): huỳnh quang xanh lá cây trong bệnh nấm da đầu (sợi tóc)

Da (ở bệnh nhân)

So sánh với khi khám dưới ánh sáng thường	Erythrasma	Huỳnh quang màu san hô đỏ
	Bệnh giảm hắc tố	Cường độ giảm
	Bệnh quá hắc tố nâu	Cường độ tăng
	Bệnh quá hắc tố xanh	Cường độ không thay đổi

E. Nghiên cứu bằng quang tuyến.

Bảng 47-3. Phân loại lâm sàng các thương tổn và hội chứng da, dựa vào thành phần của da bị thương tổn sơ phát

---

I - Biểu bì (tế bào Keratin và tế bào hắc tố)

A. Tế bào Keratin

1. Dát có vảy, sẩn, hoặc đám
2. Mụn nước và bọng nước
3. Mụn mủ
4. Thương tổn xuất tiết (chốc hóa)
5. Viêm da kiểu chàm
6. Hội chứng đỏ da toàn thân (bệnh viêm da bong vảy lá)*
7. Teo, lan tỏa* hay khu trú

B. Tế bào hắc tố

1. Dát quá hắc tố
2. Bệnh giảm hắc tố lan tỏa*
3. Dát quá hắc tố (nâu)
4. Bệnh quá hắc tố nâu lan tỏa*

II - Trung bì (mô liên kết và mạch máu)

A. Thành phần mô liên kết

1. Sẩn và u (có hoặc không có viêm)
2. Loét
3. Xơ, lan tỏa* hoặc khu trú
4. Phù thũng*
5. Teo, lan tỏa* hoặc khu trú

B. Mạch máu

1. Thương tổn dạng sợi và dạng scarlatin (hồng nhiệt)
2. Hội chứng mày đay
3. Hội chứng hồng ban đa dạng
4. Xuất huyết dưới da (có hoặc không có viêm)
5. Nhồi máu
6. Giãn mạch

III - Mô mỡ dưới da (mô liên kết và mạch máu)

A. Thành phần mô liên kết

1. U cục, không viêm, thường không buốt
2. Teo dét

B. Mạch máu

1. U cục, viêm tấy, thường buốt và đỏ

a) Hội chứng hồng ban nút *

Các thay đổi bệnh lý liên quan đến một diện da rộng và không có những thương tổn kín đáo, khu trú.

Xuất xứ: TB Fitzpatrick, trong cuốn Dermatology in general Medicine, xuất bản lần thứ 3, TB Fitzpatrick và cộng sự, New York. Mc Graw-Hill, 1987.

Kỹ thuật này vô hại và đơn giản như chọc tĩnh mạch, và đa số trường hợp có thể cung cấp đủ mô để có thể chẩn đoán tổ chức học dứt khoát.

CÁCH TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN Trong các bảng 47-2 và 47-3, một thứ tự nối tiếp được gợi ra, coi như một phương pháp xây dựng chẩn đoán một người bệnh có thương tổn da.

---

48. NHỮNG THƯƠNG TỔN DA CÓ Ý NGHĨA CHUNG VỀ Y HỌC

Da là một trong những chỉ điểm tốt nhất của những bệnh trầm trọng; một con mắt không được tập dượt cũng có thể nhận biết chứng xanh tím, chứng vàng da hay màu xanh tái mét trong sốc. Người thầy thuốc phải có khả năng phát hiện những dấu hiệu tinh tế ở da của những bệnh hiểm nghèo, và những dấu

mối ở da của những bệnh ở các cơ quan khác. Các thương tổn da thường có tính phân định trong kết luận cuối cùng trong những vấn đề y học rắc rối. Cho nên, một số "hội chứng chỉ điểm" như hồng ban nút có thể chỉ ra một bệnh của nhiều hệ thống, và vì thế cần được đánh giá cặn kẽ về y học.

Da (Hình 48-1) bao gồm 3 lớp: (1) biểu bì, là phần ngoài cùng nhất của da, bao gồm 2 loại tế bào chính; tế bào keratin và tế bào hắc tố; (2) *trung bì*, nằm dưới biểu bì, và bao gồm một hỗn hợp các thành phần mô liên kết, thần kinh, mạch máu, mạch bạch huyết, tuyến, bộ phận phụ và một số tế bào (tế bào bón, tế bào xơ non, tế bào mô); và (3) *mô mỡ dưới da*, có tác dụng như một cái gối nằm giữa các lớp da ở nông và xương ở dưới da. Tế bào Keratin sản xuất và giữ lại trong nguyên sinh chất sợi Keratin trung gian. Chúng thay chuyển thường xuyên và cần khoảng 27 ngày để hoàn chỉnh quá trình biệt hóa và trưởng thành. Trong quá trình trưởng thành, tế bào Keratin mất nhân và chỉ giữ lại nguyên sinh chất. Chất này sẽ trở thành một hệ thống hai pha bậc cao của các sợi Keratin gắn vào một chất cơ bản không định hình, rất giống như hệ thống cellulose-lignin của thớ gỗ, mà người ta biết là có khả năng tốt chống lại sự cắt đứt và các lực ép. Phần ngoài cùng không có nhân của biểu bì là *lớp sừng*, có vai trò như một màng sừng-bền dai. Về cấu trúc, lớp sừng có chức năng một vách tường "chống thấm nước", nằm giữa môi trường lỏng bên trong và ngoại cảnh. Đó là vật chắn đường chính của da, bảo vệ cơ thể khỏi mất nước và sự xâm nhập của các nhân tố độc hại. Nó có vai trò của một màng thụ động - một số chất di chuyển qua da do khuyếch tán thụ động hướng tới một nồng độ gradien.

Da có một số đáp ứng bệnh lý tương đối hạn chế. Nếu từng thương tổn cá thể được coi như tượng trưng cho một chữ trong bảng chữ cái, thì các nhóm thương tổn có thể coi như đã tạo thành những từ hoặc những câu có thể nhận biết được. Với con mắt được huấn luyện, chúng có thể dẫn đến sự xác nhận một hình mẫu phản ứng có ý nghĩa lâm sàng hoặc đến một chẩn đoán. Thầy thuốc đa khoa có thể xếp loại các thương tổn ở đa số bệnh nhân vào một trong những nhóm hình mẫu phản ứng lâm sàng (xem bảng 47-3), hay vào những loại thương tổn đa đã ghi trong bảng 47-1. Những thương tổn da này hoặc các phản ứng lâm sàng có thể là một loại như một mụn nước hay một u cục, hay những tập hợp các loại thương tổn khác nhau, như các sẩn hoặc các mụn nước. Một hay nhiều thương tổn hoặc một hay nhiều nhóm thương tổn có thể được phân bố ở bất cứ chỗ nào của cơ thể. Ở một số quá trình bệnh lý, bờ các thương tổn có thể không rõ nét; thể loại lan tỏa này gặp trong bệnh xơ cứng hệ thống và các rối loạn sắc tố.

Những triệu chứng da của bệnh hệ thống không bàn đến ở chương này bao gồm chứng ngứa toàn thân (chương 52), nhạy cảm ánh sáng (chương 52) và những biểu hiện da của u ác nội tạng (chương 300). Các chỉ điểm da của bệnh thuộc các hệ thống cơ quan khác, như quá sắc tố trong bệnh Addison (chương 51) và các dát màu cà phê sữa trong bệnh u xơ thần kinh, cũng sẽ được bàn đến ở phần khác.

Trong sự cố gắng của thầy thuốc để nhận diện những loại thương tổn đặc hiệu, cần thiết phải đánh giá được thành phần nào của da đã bị thương tổn đầu tiên, biểu bì, trung bì, mạch máu, hay lớp mỡ dưới da. Vì có một số rối loạn hạn chế gây nên các biến đổi bệnh lý ở các thành phần cá thể của da, nên phương pháp tiếp cận này sẽ làm tăng độ nhạy bén về chẩn đoán của người thầy thuốc. Thí dụ: mặc dầu trong hồng ban đa dạng trung bì và biểu bì đều có thương tổn, những thành phần đầu tiên bị thương tổn lại là mạch máu, và chính thương tổn này cho phép giải thích các dát viêm, quá trình viêm dẫn đến hậu quả là sự xuất hiện những thâm nhiễm tế bào được biểu hiện lâm sàng bằng các sẩn, sự phá hủy màng đáy và sự hình thành bọng nước.

PHÂN LOẠI CÁC THƯƠNG TỔN DỰA VÀO THÀNH PHẦN DA BỊ THƯƠNG TỔN ĐẦU TIÊN

THƯƠNG BÌ

Dát có vẩy, sẩn hoặc đám Các dát có vẩy lan toàn thân, các sẩn hoặc các đám thường hay gặp và là những vấn đề chẩn đoán quan trọng, và thường là do người bệnh than phiền, (xem Hình 47-2, 47-3 và 47-11).

Sự đột nhiên xuất hiện những dát đỏ, có vẩy, đối xứng hoặc những sẩn thường hướng ta đến một phản ứng quá cảm do thuốc. Các sẩn đỏ, có vẩy ở da đầu và mặt ngoài các chi gợi ý cho ta nghĩ đến *bệnh vẩy nến*, thương tổn vẩy nến thường rõ nét ở những chỗ bị sang chấn lặp đi lặp lại, như ở cùi tay, đầu gối. Các sẩn hay đám trong vẩy nến thường được phủ

bởi vảy trắng bạc như mica, dễ làm bong thành từng lớp. Trong bệnh vảy nến số lượng bình thường các tế bào đáy của biểu bì tăng lên nhiều lần. Sự tăng lên của quần thể tế bào đáy làm giảm thời gian luân chuyển của thượng bì, từ thời gian bình thường là 27 ngày xuống 3 đến 4 ngày.

Do hệ quả rút ngắn thời giạn di chuyển của tế bào biểu bì từ lớp đáy lên bề mặt da, các hiện tượng bình thường của sự trưởng thành và Keratin hóa đã không xảy ra (xem A ở Hình 47-12). Những khiếm khuyết trong sự trưởng thành này được phản ánh bởi một loại thay đổi bất thường về hình thái và sinh hóa học. Kết hợp với sự quá sản tế bào đáy, còn có gia tăng sự chuyển hóa, sự tổng hợp và sự suy biến của nucleoprotein, do đó, sự bài tiết các sản phẩm chuyển hóa qua nước tiểu của acid nucleic cũng tăng cao, thí dụ: acid uric. Thêm vào đó, mạng lưới huyết quản dưới biểu bì cũng phát triển thêm để hỗ trợ cho tốc độ tăng cao của sự phân chia tế bào. Những thương tổn về tế bào, mô học, mô hóa học và sinh hóa học rất nhiều đó, ngày nay người ta đã biết là hậu quả chứ không phải là nguyên nhân của quá trình bệnh. Đến nay, một sự kiện duy nhất về nguyên nhân của bệnh vảy nến mà ta đã biết là bẩm tố thiên về sự phát triển của bệnh có thể được di truyền qua gen. *Bệnh viêm khớp vảy nến* là một bệnh khớp gây trợt đã được bàn cãi ở chương 276.

Việc điều trị bệnh vảy nến vẫn nằm trong phạm vi thầy thuốc chuyên khoa da liễu. Đối với đại đa số bệnh nhân bị thể *vảy nến khu trú,* trị liệu hiệu quả nhất là dùng thuốc bôi có corticosteroid, gudron, tia cực tím hoặc tắm nắng. Cũng có thể tiêm corticosteroid trực tiếp vào các đám thương tổn bé và dai dẳng. Cho dùng corticosteroid một cách hệ thống không những không có hiệu quả gì, mà còn làm bệnh lan ra toàn thân và là một chống chỉ định tuyệt đối. Đối với một số bệnh nhân bị vảy nến toàn thân, ta cần dùng một kiểu hóa trị liệu hệ thống, đặc biệt là methotrexat, có tác dụng ức chế sự nhân lên của tế bào, mà không có sự ức chế cân xứng chức năng tế bào, cụ thể là sự Keratin hóa.

Năm 1974, một hình thức quang hóa trị liệu mới đã được giới thiệu dùng methoxsalen uống kết hợp với một nguồn ánh sáng tử ngoại có cường độ cao, và bước sóng dài. Phương pháp này có thể thay thế nhiều hình thức điều trị khác. Với trị liệu này mà người ta gọi là PUVA trị liệu, Psoralen (P) được uống 2 giờ trước khi chiếu toàn thân bằng một hệ thống ánh sáng đặc biệt, chủ yếu là tia tử ngoại sóng dài (320-400nm) tức UV-A. Chỉ một mình tia tử ngoại đó không có tác dụng gây đỏ da hoặc giảm thương tổn vảy nến. Tuy nhiên, với sự hiện diện của một trong các loại psoralen (methoxsalen), UV-A sẽ trở nên một yếu tố có tính quang hoạt mạnh và làm giảm nhẹ các thương tổn vảy nến sau nhiều lần chiếu. Cơ chế tác dụng có lẽ có liên quan một phần đến sự kết hợp của psoralen với DNA dưới tác dụng của UV-A. Trong những đợt thử lâm sàng, nhiều trung tâm tại Hoa Kỳ và Châu Âu đã dùng cho trên 5000 bệnh nhân, đã chứng tỏ rằng methoxsalen uống trong quang hóa trị liệu có hiệu qủa cao trong điều trị bệnh vảy nến nặng; trên 80% các bệnh nhân này đã sạch hết thương tổn hoàn toàn sau 3 đến 4 tuần điều trị với 2 hoặc 4 lần chiếu tia tử ngoại mỗi tuần. Tuy dùng methoxsalen quang hóa trị liệu có hiệu quả tốt, nhưng nó đòi hỏi phải có kiến thức và trang bị đặc biệt để cung cấp một cách chính xác những lượng tia UV-A đều đặn. Trị liệu PUVA chỉ nên dùng cho những bệnh vảy nến gây tàn phế vì những di chứng lâu dài, bao gồm sự lão hóa sớm của da, ung thư da ở một số bệnh nhân dễ mắc (tức là ở những bệnh nhân có tiền sử trước đây đã dùng thạch tín hoặc bức xạ ion hóa) và có đục thủy tinh thể. Trong những trường hợp dai dẳng hoặc có thể gây nhiều tàn phế, có lẽ nên phối hợp PUVA hoặc UV-B (tia tử ngoại có bước sóng trung bình) với các thuốc khác, như cho methotrexat có hệ thống hoặc liên tục, hoặc phối hợp.

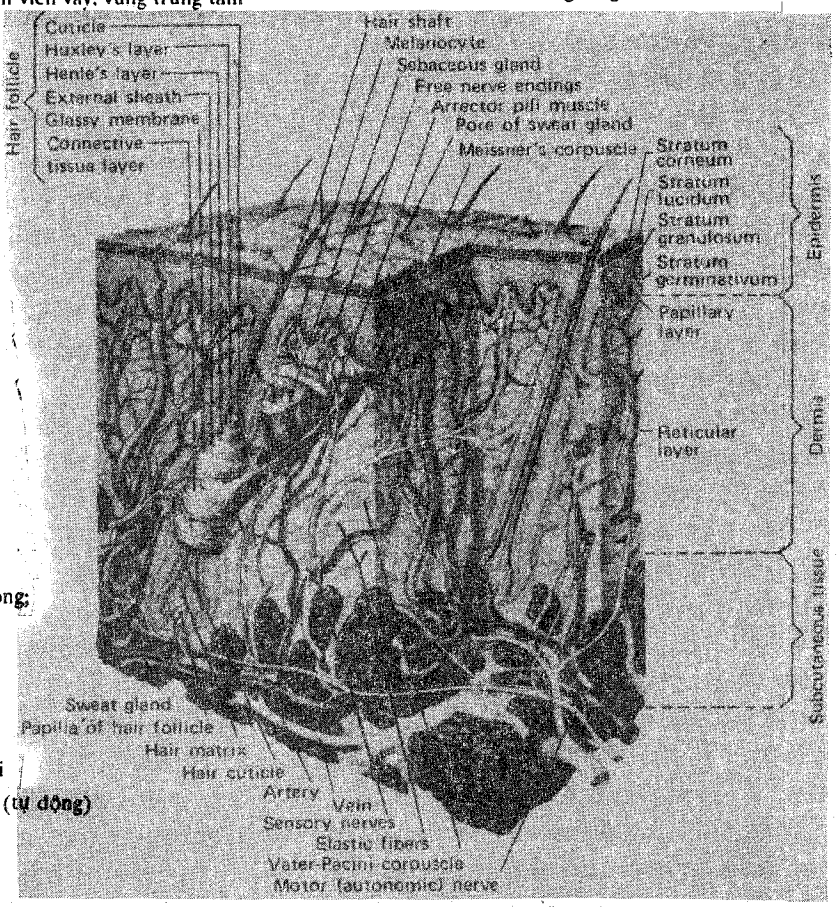
Thầy thuốc đa khoa lắm khi không đánh giá được tác động của bệnh vảy nến như là một nguyên nhân chính gây tàn phế và lệch hình. Ở Hoa Kỳ có từ 2 đến 8 triệu người bị vảy nến, trong đó 100.000 người mắc bệnh trầm trọng.

Các thương tổn dạng vảy nến xuất hiện ở mặt, bụng dưới, mông, bẹn, vùng đáy chậu và chi dưới được gặp trong *hội chứng u glucagon*. Các thương tổn này hầu như không thể phân biệt được với các thương tổn trong vảy nến bán cấp, nhưng ở trung tâm các đám thường có hoại tử nông, lại còn có cả viêm miệng, thiếu máu và sút cân rõ rệt. Có thể thấy hoặc không thấy tăng đường huyết. Các thương tổn biến đi nhanh chóng sau khi cắt bỏ u tụy đã tiết glucagon. Các thương tổn dạng vảy nến cũng có thể gặp trong hội chứng Reiter (dày sừng do lậu), u xùi dạng nấm (u lympho da tế bào T), chàm đồng xu, á vảy nến, một số phản ứng thuốc và bệnh nấm da.

Giang mai kỳ hai thường được bộc lộ bằng những dát hoặc sẩn có vảy, đối xứng khu trú ở lòng bàn tay, bàn chân. Viêm hạch lan tỏa và thương tổn trợt ở miệng cũng rất gay gặp.

Trong *bệnh vẩy phấn hồng*, những thương tổn có vảy lan toàn thân tương đối hay gặp và đôi khi làm lạc hướng chẩn đoán. Ở bệnh này, vảy ở rìa thương tổn rất mỏng và tạo thành viền vảy, vùng trung tâm thương tổn có thể có hoặc không có vảy. Trong bệnh vảy nến phấn hồng có sự phân bố điển hình kiểu cây linh sam, đặc biệt rõ rệt ở lưng. Rất hay gặp - tuy không nhất thiết phải có - một thương tổn có vảy, đơn độc, riêng rẽ, gọi là "dát sứ giả", xuất hiện vài ngày trước khi có sự lan tỏa các thương tổn ra toàn thân.

Nang lông:



Hình 48-1. Giải phẫu học da

1: Tiểu bì
2: Lớp Huxley
3: Lớp Henle
4: Vỏ ngoài
5: Màng trong suốt
6. Lớp tổ chức liên kết
7: Thân lông
8: Tế bào sắc tố
9: Tuyến bã
10: Đầu mút thần kinh
11: Cơ dùng lông
12: Lỗ tuyến mồ hôi
13: Tiểu thể Meissner
14: Tuyến mồ hôi
15: Nhú nang lông
16: Chất gian gào của lông;
17: Động mạch;
18: Tĩnh mạch;
19: Thần kinh cảm giác;
20: Sợi chun;
21: Tiểu thể Vater-Pacini
22: Thần kinh vận động (tự động)

Các dát có vảy và sẩn gặp trong *bệnh nấm da* và *nấm Candida*, vì vậy cần lấy ít vảy để xét nghiệm tìm sợi nấm mỗi khi thấy có vảy (xem "Cách tiến hành các xét nghiệm" ở chương 47).

Các loại *nấm da* khác nhau chỉ khu trú ở biểu bì, lông tóc, móng chân, móng tay, và tất cả các loại (trừ lang ben) đều đáp ứng tốt với griseofulvin. Có ba chứng nấm gây bệnh ở da: *microsporum, epidermophyton* và *trichophyton. Microsporum audonini,* một loại nấm ký sinh ở người hay gây nên bệnh nấm da đầu lan tràn ở đô thị.

Microsporum canis, gây bệnh ở sau đầu và mặt, có thể gây những u có mủ, là loại ký sinh ở động vật nuôi ở trang trại và gia cầm (mèo con, bê, chó).

Trychophyton ruboum, T.mentaglophytes và *E.floccosum* cũng ký sinh ở người, là tác nhân gây bệnh ở chân, nơi hay bị nhiễm nấm nhất.

Sự nhạy cảm đối với nhiễm nấm ở bề mặt da có thể khác nhau và phụ thuộc vào vị trí xâm nhập cũng như đáp ứng của từng cơ thể. Đáp ứng điều trị đối với griseofulvin cũng khác nhau, đặc biệt đối với vị trí tổn thương. Griseofulvin có tác dụng đối với thương tổn ở da đầu, thân mình và háng trong đợt điều trị ngắn nhưng không có tác dụng đối với nấm ở bàn tay, móng tay, móng chân. Điều trị kéo dài bằng kháng sinh chống nấm imidazol có hiệu quả tốt đối với nấm ở chân, thân mình, háng, nhưng không có tác dụng đối với nấm ở móng tay, móng chân.

Một loại nấm chủ yếu gây bệnh ngoài da nữa là candida (nhiễm monilia). Bệnh thường do *Candida albicans,* đôi khi do *C.tropicalis, C.krusei* và *C.stellatoidea* gây nên và không đáp ứng với griseofulvin.

Candida albicans có thể tồn tại như là một ký sinh hoại sinh không có hại ở dạ dày, ruột, đường âm đạo. Bệnh thường gặp ở phụ nữ và đặc biệt là phụ nữ có thai hoặc dùng thuốc tránh thai, các thuốc kháng sinh có hoạt phổ rộng, tuy nhiên cũng hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường.

Thực tế thì *C.albicans* là một loại nấm ký sinh ở đường tiêu hóa, âm đạo và ít khi phân lập được ở vùng da bình thường. *C. albicans* có thể xâm nhập vào da nếu như vùng đó bị ẩm ướt. Vì vậy, bệnh do candida thường xảy ra ở các kẽ (dưới vú, rốn, háng và nách), miệng, âm đạo, các vùng niêm mạc. Viêm quanh móng mạn tính cũng có thể do C.albicans. Phổi, đường tiết niệu, tim cũng có thể bị nhiễm nấm này (xem chương 47).

Điều trị bệnh do candida ở da và niêm mạc phụ thuộc vào vị trí nhiễm bệnh và loại tổn thương. Sự ẩm ướt của da phải được loại trừ. Dung dịch hoặc bột khô có chứa nystatin rất có tác dụng đối với viêm kẽ do nấm này. Uống nistatin thường không có giá trị đối với candida ở da. Trường hợp nhiễm nấm đường sinh dục cần phải điều trị cả bạn đồng sàng nếu không sẽ bị tái nhiễm lại. Để điều trị viêm quanh móng do candida thì dùng dung dịch 2% tím gentitan là tốt nhất. Dùng ketoconazol được chỉ định trong một số trường hợp như candida ở da và niêm mạc mạn tính.

Chẩn đoán phân biệt giữa 3 loại nấm sợi đã nói ở trên và candida ở da có thể rất khó khăn nếu như không cấy nấm. Xét nghiệm vẩy từ vùng kẽ, không giúp cho chẩn đoán phân biệt. Bởi vì sợi nấm có ở cả hai bệnh. Tuy nhiên, trong bệnh do candida có tìm thấy các bào tử. Một điều rất thường gặp là các thầy thuốc đa khoa thường bắt đầu điều trị bằng bôi thuốc chống nấm hay uống griseofulvin, mà không xác định tổn thương là do nấm sợi hay do candida. Vì candida không đáp ứng với griseofulvin và nấm sợi không tác dụng với nystatin, nên khi dùng các thuốc này bệnh thường không khỏi. Những loại thuốc mới như halloprogin và miconazol có tác dụng với cả hai loại nấm trên. Trong một vài năm qua, người ta thấy số lượng bệnh nhân sử dụng hóa chất để điều trị bệnh máu và các loại ung thư khác bị nhiễm nấm tăng lên. Vì vậy bệnh nấm có một ý nghĩa mới trong y học.

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng hóa chất cũng như những người được ghép thận, hầu hết các loại nấm ký sinh có thể thâm nhập vào các tổ chức để gây bệnh.

Mụn nước và bọng nước

Một vài bệnh đôi khi kèm theo các mụn nước hay bọng nước, như hồng ban đa dạng hay porphyrin da. Nhưng những tổn thương này là đặc điểm chủ yếu của một số bệnh: nhiễm virus, một vài bệnh nhiễm khuẩn, viêm da tiếp xúc (như với chất độc cây tầm xuân thường, chấn thương do vật lý, nhiệt độ hay những yếu tố hóa học, và quan trọng nhất là những bệnh có bọng nước mà căn nguyên chưa rõ(pemphygus, pemphigoid). Các mụn nước xuất hiện thành cụm trong bệnh Zona và herpes đơn. Trong khi đó các mụn nước rải rác và riêng rẽ gặp trong bệnh thủy đậu. Một dấu hiệu có ý nghĩa xác định vị trí của mụn nước đó là xét nghiệm Tzanck (xem "kỹ thuật xét nghiệm" - chương 97) có các tế bào khổng lồ thượng bì trong bệnh herpes đơn, Zona, thủy đậu, nhưng không có trong bệnh đậu mùa và chủng đậu. Sinh thiết da cũng giúp cho việc xác định vị trí của mụn nước và bọng nước, hoặc ở thượng bì (bệnh nhiễm virus và pemphygus) hay dưới thượng bì (như pemphyogoid).

(Xem hình 47-7 đến 47-9)

Mụn nước sắp xếp thành dải là đặc trưng của viêm da do chất độc dây tầm xuân thường. Đặc điểm quan trọng để chẩn đoán viêm da dị ứng và viêm da tiếp xúc là vị trí của mụn nước ở vùng da tiếp xúc với tác nhân gây bệnh. Những mụn nước, bọng nước riêng rẽ ở vùng mặt, vùng tỳ đè của mặt duỗi ở tay là những dấu hiệu của porphirin da chậm và porphirin lấm chấm (variegate porphirin). Chẩn đoán porphirin da phải dựa vào xét nghiệm nước tiểu, dùng đèn Wood. Những bệnh nhân này không nhạy cảm với ánh sáng, mặc dù phân bố của tổn thương làm cho ta nghĩ rằng ánh sáng đóng vai trò quan trọng đối với bệnh.

Các bọng nước rải rác, riêng rẽ ở người lớn là một vấn đề đặc biệt và nghiêm trọng trong chẩn đoán và điều trị. *Pemphigoid bọng nước và pemphigus* là bệnh mạn tính và chủ yếu là gặp ở người lớn. Hậu quả của pemphigus là rất trầm trọng. Hai bệnh này cần phải được phân biệt bằng sinh thiết da và kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang. Không thể chỉ dựa trên cơ sở lâm sàng để phân biệt giữa pemphigoid là một bệnh mạn tính, lành tính, thời gian bị bệnh ngắn, với bệnh pemphigus vulgaris là một bệnh nặng, dẫn tới tử vong, nếu không được điều trị bằng những

thuốc ức chế miễn dịch. Có 4 loại pemphigus, nhưng pemphigus vulgaris là thể quan trọng nhất mà các thầy thuốc đa khoa cần phải nhận biết.

Pemphigus vulgaris có thể bắt đầu ở niêm mạc mũi hay miệng. Vì vậy, bệnh nhân thường đến khám ở bác sĩ nha khoa hay tai mũi mũi họng, vì có các vết trợt lâu lành ở họng (gây khàn tiếng), ở miệng, hay chảy máu cam. Tổn thương có xu hướng lan rộng ra những phần khác nhau của cơ thể, nhưng không theo quy luật nào cả, chủ yếu ở vùng rốn, da đầu và thân mình. Pemphigus vulgaris thường hay gặp ở những người trung niên đặc biệt từ 40-60 tuổi, mà rất hiếm xảy ra với người 17 tuổi và trên 75 tuổi.

Các tổn thương lâm sàng là những bọng nước chùng ngay từ đầu. Chúng dễ vỡ và hiếm khi to ra. Những vùng trợt do bọng nước vỡ lan ra xung quanh. Đôi khi toàn bộ bề mặt của da bị trợt. Đây là vấn đề rất nghiêm trọng, cần phải đề phòng nhiễm khuẩn phụ và duy trì thăng bằng dịch của cơ thể, giống như ở bệnh nhân bị bỏng nặng. Những tổn thương ở niêm mạc, miệng và mũi gặp ở hầu hết các bệnh nhân. Còn tổn thương ở miệng là biểu hiện đầu tiên của bệnh gặp trong hơn một nửa số bệnh nhân. Bệnh thường bắt đầu chỉ có một vài tổn thương ở niêm mạc miệng và tồn tại trong vòng vài tuần, rồi dần dần lan ra những phần khác của cơ thể. Chẩn đoán pemphigus dựa vào sinh thiết bọng nước mới xuất hiện và miễn dịch huỳnh quang trực tiếp. Những thay đổi sớm nhất trong bệnh pemphigus vulgaris là phù ở gian bào, mất cầu nối các lớp tế bào sâu của thượng bì (Xem A, hình 47-9). Hậu quả này là do mất độ kết dính giữa các tế bào thượng bì (li gai), dẫn tới hình thành các khoảng trống và sau đó bọng nước hình thành ở trên lớp cơ bản. Nói cách khác, các tế bào cơ bản mặc dù bị tách khỏi nhau ra, những vẫn gắn vào trung bì như là một dãy biểu mô.

Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang cho phép phát hiện kháng thể IgG đặc biệt kháng chất gian bào ở da và niêm mạc. Kỹ thuật này có thể sử dụng để phân biệt giữa pemphigus và pemphigoid, căn cứ vào vị trí lắng đọng của IgG. Trong bệnh pemphigus, chất huỳnh quang lắng đọng ở vị trí li gai: IgG được giới hạn ở glycocaly nằm trong các tế bào của thượng bì. Còn trong pemphigoid phản ứng của kháng thể với kháng nguyên xảy ra ở màng cơ bản và chất huỳnh quang lắng đọng ở đó. Điều trị pemphygus bằng corticoid toàn thân, đôi khi kết hợp với azathioprin, kết quả hoàn toàn tốt. Dùng azathioprin đơn độc có thể khống chế được bệnh ở một số bệnh nhân.

Mụn mủ

Loại tổn thương này có thể là kết quả của nhiễm khuẩn (xem hình 47-10) hay một loại viêm vô khuẩn. Mụn có thể xuất hiện thứ phát trên những mụn nước. Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn sinh mủ, đặc biệt là tụ cầu cũng như một số nấm hoặc vi khuẩn kháng cồn, kháng toan. Có thể hình thành các mụn mủ ngay từ đầu mà không qua giai đoạn mụn nước. Những nguyên nhân của mụn mủ không do nhiễm khuẩn bao gồm: trứng cá, vảy nến thể mủ, dị ứng thuốc, đặc biệt là dị ứng với sulfamid, iodid hay biom. Mụn mủ xuất huyết phân bố theo hình cung, là đặc điểm của nhiễm lậu cầu máu lan tỏa. Nhưng nó cũng có thể gặp trong các hình thái khác của nhiễm trực khuẩn sinh mủ.

Tổn thương xuất tiết

Nhiễm khuẩn cấp do cầu khuẩn gram dương có thể là tiên phát hoặc có thể thứ phát trên bệnh chàm, đôi khi trên bất kỳ một bệnh da có bong nước hay mụn nước, và đặc trưng bởi sự xuất hiện vẩy tiết (xem hình 47-13). Nhiễm khuẩn ở da như vậy có thể kết hợp với nhiễm khuẩn họng do liên cầu, do đó có thể gây biến chứng viêm cầu thận cấp với tỷ lệ đáng kể. Bệnh nhân viêm da bị chàm hóa cần được điều trị đầy đủ bằng kháng sinh toàn thân.

Chàm

Chàm không phải là một bệnh toàn thân, nhưng là một đáp ứng viêm đặc biệt của da đối với cả hai yếu tố nội và ngoại sinh. Do đó, yêu cầu phải xác định thuật ngữ về căn nguyên, thí dụ như *chàm thể tạng*. Bệnh chàm chiếm một tỷ lệ cao trong các bệnh ngoài da. Gần 1/3 số bệnh nhân ở Mỹ bị bệnh chàm, gây ra thiệt hại không thể tính toán được về thời gian cũng như về kinh tế. Trong bảng 48-1 và 48-2 tóm tắt một vài loại chàm (xem hình 47-8 và 47-11). Đối với các bác sĩ đa khoa, chàm thể tạng là một bệnh quan trọng nhất trong nhóm này. Hơn 30% số bệnh nhân này biểu hiện dị ứng ở đường hô hấp (hen hay sốt do khô). Hơn nữa bệnh có thể tồn tại 15-20 năm. Dục thủy tinh thể gặp ở 15% những bệnh nhân trẻ.

Cuối cùng những bệnh nhân bị chàm thể tạng đặc

biệt dễ bị herpes đơn và thủy đậu. Đặc điểm chủ yếu của bệnh nhân bị bệnh chàm thể tạng nặng là có IgG tăng cao trong máu. Điều trị triệu chứng ngứa trong bệnh này rất khó khăn. Kết quả tốt nhất thu được nhờ điều trị tại chỗ có cân nhắc bằng corticoid, hắc ín, thuốc làm mềm da và hạn chế những stress về tình cảm.

Bảng 48-1. Các loại chàm chưa rõ căn nguyên

Các loại chàm	Giả thuyết về sinh bệnh học	Dấu hiệu chẩn đoán
Chàm thể tạng	Bẩm chất di truyền kết hợp với yếu tố có liên quan	Vị trí khu trú ở mặt trước khuỷu tay, khoeo chân và mặt
Lichen đơn mạn	Bẩm chất di truyền kết hợp với chấn thương liên tiếp	Một hay nhiều mảng dày da (xem hình 97-11), đặc biệt ở cổ
Sẩn ngứa cục	Sang chấn tại chỗ liên tiếp	Một hay nhiều nốt sẩn, đặc biệt ở chi
"Viêm da thần kinh"	Có bẩm chất di truyền kết hợp với chà xát liên tiếp	Mảng dạng chàm lan tỏa hay khu trú ở chỗ sang chấn liên tiếp
Viêm da do ứ máu Chàm dạng đồng tiền	Khiếm khuyết của tĩnh mạch kéo dài Rất nhiều yếu tố có liên quan (kích thích, khô da, sang chấntâm lý)	Các biểu hiện của khiếm khuyết tĩnh mạch Mảng hình đồng tiền rải rác, thường ở chi và thân mình
Tổ địa	Sang chấn tâm lý kết hợp với các yếu tố khác	Mụn nước và bọng nước ở lòng bàn tay, bàn chân
Viêm da đầu	Yếu tố địa tạng	Những mảng có vảy vàng ở đầu, vùng lông mày, vùng cánh mũi
Chàm liên quan đến hệ tiêu hóa	Liên quan tới giảm hấp thụ của dạ dày	Các thương tổn chàm, trên bệnh nhân có chứng phân mỡ
Các ban giống như chàm trong các bệnh hệ thống Hội chứng Wiskott-Aldrich Không có gammaglobulin huyết liên quan tới tia X Phenyl keton niệu Hội chứng Hurler Bệnh Hartnup Viêm da đầu chi, ruột	Rối loạn miễn dịch và rối loạn chuyển hóa	Các đặc điểm lâm sàng liên quan tới từng bệnh, từng hội chứng phối hợp với suy giảm miễn dịch và rối loạn về sinh hóa

Hội chứng đỏ da toàn thân (Viêm da bong vảy)

Hội chứng đỏ da toàn thân là một rối loạn quan trọng có thể do dị ứng thuốc, hoặc lan tỏa của một bệnh da có từ trước như vảy nến, viêm da dị ứng, hoặc do bệnh u lympho và bạch cầu. Hội chứng này bao gồm sự đỏ da và bong vảy toàn bộ bề mặt da. Nó có mối liên quan và ảnh hưởng quan trọng tới toàn thân, vì sự bong vảy quá nhiều và liên tục của da. Mức độ trầm trọng của đáp ứng trao đổi chất đối với bong vảy da phụ thuộc vào thời gian bong vảy và cường độ của nó. Sự ảnh hưởng trầm trọng đến rối loạn trao đổi chất trong bệnh viêm da bong vảy kinh diễn xảy ra khi số lượng vảy bong đạt tới $17g/1m^2$ da, trong 24 giờ. Bệnh nhân bị hội chứng này có thể biểu hiện cân bằng nitrogen âm tính, phù, giảm albumin máu và teo cơ. Một đặc điểm nổi bật nữa ở bệnh này là sự mất nước không theo đường thận - tiết niệu, mà qua thượng bì do da không có hàng rào chắn. Tùy căn nguyên của viêm da bong vảy mà có thể tiên lượng được bệnh. Bệnh có thể khỏi ở bệnh nhân bị vảy nến hay viêm da dị ứng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị bệnh u lympho, bệnh bạch cầu thì tiên lượng xấu. Gần 60% bệnh nhân bị viêm da bong vảy khỏi trong vòng 8-10 tháng, 30% chết và 10% không đáp ứng với điều trị.

Teo khu trú hay lan tỏa

Teo thượng bì được biểu hiện bằng sự trong suốt, bóng thượng bì và giảm số lượng các tế bào ở đó. Khi thượng bì bị teo, da có thể bị ảnh hưởng hoặc không và kèm theo một số biến đổi ở trung bì.

Teo thượng bì khu trú có thể gặp trong luput đỏ hình đĩa, đái tháo đường thoái hóa mỡ, teo da hình vằn. Teo thượng bì lan tỏa gặp trong người bị bệnh xơ cứng bì và người già. Teo thượng bì quan trọng nhất là loại gặp trong *bệnh thoái hóa mỡ ở bệnh đái tháo đường* (*necrobiosis lipoidica diabeticorum* - NLD).

Bảng 48-2. Các loại chàm đã rõ căn nguyên

Loại chàm	Sinh bệnh học	Dấu hiệu chẩn đoán
Chàm tiếp xúc	Các dị nguyên (hóa chất mỹ phẩm, thuốc, kim loại, vải sợi...)	Vị trí và phân bố thương tổn theo vùng tiếp xúc với dị nguyên. Test áp được sử dụng để chẩn đoán
Chàm do ánh nắng	Tia cực tím phối hợp với sử dụng các hóa chất tại chỗ (xà phòng, nước hoa, nước hoa quả) những chất này sau đó trở thành các dị nguyên	Thương tổn xuất hiện ở vùng hở, thử nghiệm ánh sáng, giúp chẩn đoán
Ban đa dạng do ánh sáng - một loại chàm	Tia cực tím, đôi khi do tia nhìn thấy	Các ban ở vùng da hở, Các nguyên nhân của ban đỏ do ánh sáng, phải loại trừ trong việc chẩn đoán loại chàm này
Chàm do vi khuẩn	Các sản phẩm của vi khuẩn từ các ổ viêm (thí dụ như viêm tai)	Thương tổn gần ổ nhiễm khuẩn. Đáng ứng tốt khi điều trị nhiễm khuẩn này
Chàm do nấm	Các loại nấm	Xét nghiệm tìm nấm ở vảy hoặc chất tiết

Các tổn thương này không đối xứng, thường xảy ra ở nữ, ở *những vùng bị sang chấn* như mặt trước bên cẳng chân. Tổn thương có thể ở cánh tay và thậm chí ở mặt. Bắt đầu là những u nhỏ, màu đỏ, nổi cao, bờ giới hạn rõ, sau đó lan dần ra xung quanh, trở nên phẳng và teo lõm xuống, màu từ vàng nâu tới da cam. Có thể nhìn thấy mạch máu và thượng bì teo nhăn và mỏng, trong suốt. Tổn thương trong bệnh NLD thường không đau, nhưng có thể bị loét nông và rất lâu lành. NLD có thể xuất hiện khi đái tháo đường không phát hiện được bằng đường niệu, nhưng các "test" dung nạp glucose, như test dung nạp cotison-glucose không được làm ở phần lớn các bệnh nhân bị bệnh này. NLD đặc trưng bởi sự thay đổi ở trung tâm thượng bì. Đó là các vùng hoại tử không có tế bào và thâm nhiễm nhiều bạch cầu ưa acid xung quanh bị viêm tạo u hạt gồm các tế bào bán liên, tổ chức bào và tế bào khổng lồ đa nhân là đặc điểm chính.

Còn mạch máu luôn luôn bị tổn thương như tăng sinh tế bào nội mô, đôi khi tắc các động mạch và tiểu động mạch ở trung bì sâu. Thành các mao mạch dày do sự lắng đọng của PAS. Có thể điều trị bệnh này bằng cách tiêm cẩn thận vào thương tổn dung dịch triamcinlon acetonid.

Các dát giảm sắc tố xem chương 51

Giảm sắc tố lan tỏa xem chương 51

Dát tăng sắc tố xem chương 51

Hội chứng tăng sắc tố màu nâu lan tỏa xem chương 51

TRUNG BÌ

Sẩn và u (có hay không viêm)

Các sẩn và u không có biến đổi ở thượng bì(chẳng hạn như vẩy da) có màu sắc bình thường, hay màu đỏ, thậm chí hơi tăng sắc tố (màu vàng hoặc nâu). Sẩn ở da và tất cả các u đều phải sinh thiết để chẩn đoán vì chúng thường là biểu hiện trong những bệnh như sarcoid, lao da, u lympho, ung thư di căn. Bởi vì một số u ở da có thể là biểu hiện của một bệnh nằm sâu như coccidioidomycocis, nên khi sinh thiết không những có giá trị loại trừ ung thư mà còn để nuôi cấy tìm nấm. Nuôi cấy các u nuôi cấy phải được giã bằng chày và cối. Mảnh tổ chức học phải được nghiên cứu một cách kỹ càng để tìm trực khuẩn kháng cồn, acid, vì các tổn thương này có thể là biểu hiện của bệnh lao hoặc phong.

Những u hay gây nên bởi leishmaniasis (vùng mặt và cánh tay) phải được xét nghiệm kỹ càng để tìm ký sinh trùng. Các sẩn và u có hay không có viêm có thể gặp trong các bệnh u tuyến bã. Các tuyến bã thường phân bố rất nhiều ở da đầu, mặt. Mặc dù chúng có thể có ở môi bé, da bìu, thâm mình, vú và ở mí mắt. Các tuyến bã này là những tuyến hủy hoàn toàn. Chất bã là một hỗn hợp lipid của sonalen (sản phẩm chủ yếu của con đường chuyển hóa steroid) tryglycerid, este. Các tuyến bã được điều hòa hoạt động bởi sự kích thích trực tiếp của androgen, là hormon sinh dục ở cả hai giới. Ở nữ giới hormon androgen ở tuyến thượng thận đóng vai trò quan trọng duy trì sản xuất chất bã. Bệnh chủ yếu của tuyến bã ở người là *bệnh trứng cá thông thường*, chủ yếu ở mặt và phần lưng, ngực, vai. Bệnh được biểu hiện bởi rất nhiều tổn thương, có thể là các sẩn viêm hay không viêm. Những sẩn không viêm được gọi là nhân trứng cá. Chúng có thể lộ ra ngoài (đầu đen), hay kín (đầu trắng). Các nhân đầu trắng này là tiền thân của các sẩn, mụn mủ, u viêm tấy. Ngoài ra còn có các kén và sẹo có kích thước khác nhau. Sẹo điển hình của trứng cá lõm sâu xuống rất rõ. Mụn mủ hay những kén chứa một số lượng lớn mủ, có thể khỏi sau khi chích rạch. Chúng thường vô khuẩn, những cũng có thể chứa *Propionibacterium acnes*.

Những kích thích ban đầu để hình thành nên trứng cá (cả loại kín và hở) cho đến nay chưa biết chính xác. Nhưng bằng chứng về tổ chức học đầu tiên trong quá trình hình thành nhân trứng cá là sự tăng quá trình sừng hóa ở lỗ chân lông. Điều này gần đây người ta cho là có hiện tượng thoái hóa lipid của triglyxerid do vi khuẩn *Propionibacterium acnes* và giải phóng ra các acid béo. Người ta cũng nghĩ rằng, chính các acid béo có thể kích thích quá trình viêm ở nang lông, sau đó sinh mủ. Sự đào thải các chất chứa trong nang lông dẫn đến quá trình viêm quanh chân lông. Thâm nhiễm trong quá trình viêm lúc đầu chủ yếu là tế bào lympho, những về sau do sự có mặt của các chất keratin, vi khuẩn dạng bạch hầu gram (+), và chất bã, nên thâm nhiễm chủ yếu là một phản ứng tế bào khổng lồ với dị vật. Nên nghiên cứu cẩn thận mảnh tổ chức, như nhuộm để tìm các vi khuẩn lao hay phong và các ký sinh trùng trong tổ chức (trong leishmaniasis, sán dây, kén sán, schistosoniassis, onchocerciasis và myiasis) đồng thời để tìm nấam (actinomycosis, blastomycosis,

sporotrichosis coccidioidomycosis và dermatophytosis). Cũng cần nghiên cứu các tổ chức bằng kính hiển vi phân cực để phát hiện zirconium và silicon và các tinh thể acid uric. Trứng cá thông thường là một vấn đề nghiêm trọng đặc biệt thường gặp ở người thành niên. Điều trị rất phức tạp và kéo dài. Phương pháp điều trị tốt nhất với các trứng cá thông thường thể nặng và thể vừa do các bác sĩ da liễu thực hiện là các thuốc bôi tại chỗ, rạch và dẫn lưu các kén, chiếu tia cực tím, kháng sinh toàn thân. Tia X không được áp dụng để điều trị trứng cá thông thường. Kháng sinh như tetracyclin có tác dụng tốt như thế nào cũng chưa được hiểu rõ cặn kẽ, nhưng những thuốc này ức chế vi khuẩn propionibacteria và làm giảm lượng acid béo tự do ở da. Trên thực nghiệm, vi khuẩn này làm phân hủy lipid, do đó, người ta cho rằng kháng sinh góp phần làm giảm acid béo tự do. Benzoyl peroxid ở dạng lỏng và đặc chắc chắn có tác dụng như một kháng sinh làm giảm số lượng vi khuẩn. Những thuốc này rất hiệu quả và được các thầy thuốc da liễu sử dụng rộng rãi.

Estrogen kết hợp với progestin (thuốc tránh thai, loại uống) ngay từ đầu đã được coi là có tác dụng làm giảm bệnh. Tuy nhiên những thuốc này chỉ có tác dụng trong bệnh trứng cá ở nữ mà không được điều trị ở nam giới. Không có một bằng chứng tin tưởng nào để nói lên rằng chế độ ăn có tác dụng trong quá trình điều trị. Trứng cá thông thường có thể gặp rất sớm ở người 8 tuổi hoặc vẫn không xuất hiện ở tuổi 20. Bệnh kéo dài trong vài năm và có thể khỏi tự nhiên, thường là trước 20 tuổi. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, bệnh có thể kéo dài đến tuổi 30 và 40. Dung dịch kháng sinh tại chỗ là clindamyin hay erythromycin là những thuốc mới có tác dụng điều trị tốt. Một phương pháp điều trị mới công hiệu đối với trứng cá dạng kén là uống 13-cis-retinoic acid. Thuốc này có tác dụng nhanh và hiệu quả cao nhưng có có thể gây quái thai, vì vậy không được dùng đối với những phụ nữ đang ở tuổi sinh đẻ, trừ khi việc dùng thuốc tránh thai được đảm bảo. Những tác dụng phụ khác của thuốc như khô da, tăng triglycerid và tạo thoái hóa xương, cho nên nó chỉ được sử dụng ở những trường hợp nặng mà phương pháp điều trị khác thất bại

Phù mềm ở trước xương chày (*Pretibial myxedema* -PM) cũng gây nên những u ở chân và mu chân. Những tổn thương này thường ở hai bên đối xứng, chắc, nổi cao. Những mảng khó di động cũng thường gặp. Thương tổn có màu da bình thường, màu hồng hay hiếm khi màu nâu và ấn kính thì xuất hiện màu vàng và màu sáp ong. Phần thượng bì trên u có thể bình thường hay có thể sùi hạt cơm trên bề mặt. Sinh bệnh học của phù mềm trước xương chày chưa rõ ràng, có thể có hoặc không có tăng chức năng tuyến giáp (bệnh graves). Bệnh có thể xuất hiện trước hay sau điều trị cường giáp và sự phát triển bệnh không đồng thời với những thay đổi ở mắt (nếu có). Những u trong bệnh này là do lắng đọng mycopolysaccarid và có thể phát hiện bằng cách nhuộm tổ chức học đặc biệt. LAST (chất kích thích tuyến giáp kéo dài) kết hợp với IgG trong huyết tương (7S gamma globulin), được coi là nguyên nhân phù mềm trước xương chày, lồi mắt và to đầu chi. Vai trò của LAST trong sinh bệnh học của phù mềm trước xương chày chưa được chấp nhận.

Loét

Loét là do kết quả của sự phá hủy thượng bì và ít nhất là lớp nhú của trung bì (xem hình 47). Tất cả các ổ loét ở da mà không lành trong thời gian 1 tháng phải được coi là ung thư da cho đến khi có bằng chứng về tổ chức học loại trừ ác tính. Loét có thể chia làm hai loại: loét xảy ra ở cẳng chân, bàn chân và loét ở vùng khác của cơ thể. Loét ở những bộ phận khác rất hiếm, trừ ung thư da tiên phát hay một ung thư di căn tới da. Một ổ loét xuất hiện trên một u viêm, cần phải tìm nguyên nhân của bệnh trước đó, đồng thời phải sinh thiết để xét nghiệm tìm vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng. Loét giống săng và những tổn thương loét trên một u kết hợp với những hạch viêm vùng lân cận có thể gặp trong giang mai giai đoạn I, lao tiên phát, tularemia, bệnh than, bệnh viêm loét mũi truyền nhiễm và bệnh dịch hạch. Những tổn thương u loét riêng biệt có thể gặp trong sporotrichosis và coccidioidomycosis, leichomaniasis, cryptococcosis và giang mai giai đoạn III. Xét nghiệm huyết thanh là cần thiết để chẩn đoán giang mai. Những yếu tố quan trọng nhất gây nên loét ở cẳng chân và bàn chân là những rối loạn về tuần hoàn. Những khiếm khuyết mạn tính của tĩnh mạch gây nên loét, đặc biệt là ở phần giữa của mắt cá hay phần dưới của cẳng chân, loét phát triển ở những vùng da nhiễm màu nâu của hemosiderin và thỉnh thoảng ở những nơi có phù hay xơ cứng bì. Những ổ loét do tăng áp lực hay thiếu máu có xu hướng bắt đầu ở mặt bên của mắt cá. Loét có thể

xảy ra do nhồi máu ở những vùng được cung cấp máu bởi mạch máu lớn hoặc nhỏ. Nhồi máu có thể là kết quả của sự tắc nghẽn hay sự co thắt mạch máu do nhiều căn nguyên khác nhau; đồng thời có thể là do huyết khối, cước, globulin huyết lớn, cryoglobulin huyết, xuất huyết giảm tiểu cầu, lupus đỏ hệ thống, bệnh tăng hồng cầu, hiện tượng Raynaud, viêm tắc động mạch, viêm mạch tạo huyết khối nghẽn. Loét ở phần dưới của chi cũng có thể xảy ra trong bệnh tan máu, bao gồm bệnh hồng cầu hình liềm, thalassemia và bệnh hồng cầu hình tròn di truyền.

Một vài vết loét có thể có hiện tượng hoại tử ở bờ, như trong *bệnh viêm da mủ hoại thư*. Đó là ổ loét không đau, vị trí ở chi dưới, thường kết hợp với viêm loét đại tràng hay viêm hồi tràng cục bộ. Những ổ loét trong bệnh viêm da mủ hoại thư bờ có màu thâm tím, nổi cao và rất nham nhở. Nền vết loét cũng hoại tử. Những tổn thương này thường bắt đầu bằng mụn mủ hay những u đỏ nhạy cảm tại chỗ bị sang chấn và tăng dần kích thước cho đến khi có hiện tượng hoại tử lỏng và xuất hiện một loét không đồng đều. Có thể có nhiều ổ loét lan rộng ra cẳng chân. Hình ảnh tổ chức học không đặc hiệu. Quá trình lành ở ổ loét luôn luôn song song với tình trạng loét ở đại tràng. Vì loét lan rộng đến phần tổ chức lưới của trung bì và hạ bì nên khi lành sẽ để lại sẹo. Viêm da mủ, hoại thư và những biến thể của nó cũng có thể kết hợp với các bệnh khác như rối loạn về tăng sinh tủy hay viêm đa khớp dạng thấp.

Thuật ngữ *loét "nhiệt đới"* gặp trong bệnh leishmaniasis da, ngoài ra còn do bạch hầu ở da, các loại xoắn khuẩn (giang mai, yaws, bejel). Loét sâu quảng là một loét mạn tính ở cẳng chân và bàn chân do tạp khuẩn, có thể gặp ở những người thiếu ăn và sao nhãng trong việc bảo vệ bàn chân. Loét có thể do viêm dây thần kinh ngoại vi (loét "viêm dây thần kinh" hay loét lỗ đáo) gặp trong bệnh đái tháo đường, bệnh tabet; viêm đa dây thần kinh, bệnh phong, bệnh mất cảm giác bẩm sinh hay viêm rễ dây thần kinh cảm giác di truyền.

Loét ở hậu môn và quanh hậu môn gặp trong bệnh mô bào X (histiocytosis X) và trong bệnh amib. Do vậy, cần phải xét nghiệm để tìm *entamoeba hystolytica*. Loét do nhân tạo và có hình dạng kỳ lạ, phải nghĩ tới nguyên nhân do các tác nhân phá hủy như acid, hoặc hút thuốc lá. Những loét này được nghiên cứu nhiều nhưng thật đáng buồn là không được chẩn đoán đầy đủ bởi hầu hết các thầy thuốc.

Những tổn thương u loét rắn như đá, đặc biệt ở quanh các khớp (khuỷu gối và các khớp ngón tay) gặp trong bệnh lắng đọng calci ở da hay bệnh gut. Xét nghiệm X quang có thể phát hiện được calci, song không thấy các cục trong bệnh gút.

Xơ da lan tỏa hay khu trú Da bị xơ cứng lan rộng ở chi trên, ngực, mặt, gặp trong bệnh xơ cứng bì hệ thống (đôi khi còn gọi là xơ cứng bì hệ thống tiến triển). Đầu tiên da nổi màu vàng và hơi phù nhẹ, sau đó trở nên rắn, lõm xuống và có thể nhiễm sắc tố. Lắng đọng calci ở da và hiện tượng Raynaud cũng thường gặp.

Xơ cứng bì khu trú gặp trong xơ cứng bì khu trú *(morphea)*. Tổn thương là một hay nhiều mảng màu đỏ, chắc, hình bầu dục, kích thước vài cm, sau đó trở thành màu trắng vàng ở trung tâm và thường có màu tím hoa cà và giãn mạch ở rìa. Những rối loạn này không kết hợp với bất kỳ một tổn thương nào ở các cơ quan khác và là một thể da khu trú của xơ cứng bì. Hình thái khác của xơ cứng bì khu trú là *xơ cứng bì thành dải*, trong đó sự thay đổi về hình thái cũng giống như trong xơ cứng bì khu trú *(morphea)*, nhưng quá trình hình thành tổn thương lan dọc theo trục của chi hoặc dọc theo đường trục giữa của trán và da đầu. Hình thái xơ cứng bì này cũng không liên quan đến hình thái xơ cứng bì hệ thống tiến triển.

Phù

Bên cạnh rất nhiều nguyên nhân gây ra phù khu trú và phù toàn thân, có một loại phù ở chi dưới mà ít khi các thầy thuốc phát hiện ra, đó là phù ở mu chân hai bên và thường gặp ở bệnh nhân viêm da bán cấp hay mạn tính. Loại phù này thường xảy ra, nhất là trong chàm mạn tính và trong vẩy nến mà không liên quan đến giảm chức năng tim, hay tắc nghẽn bạch mạch. Nguyên nhân phù này là kết quả của tăng tính thấm do tổn thương mao mạch trong quá trình viêm ở da.

Sự tăng thấm thấu các mao mạch dẫn tới sự tăng vận chuyển dịch từ lòng mạch ra ngoài, tạo ra những khoang dịch gian bào. Loại phù này sẽ mất đi khi viêm da được điều trị khỏi.

Teo lan tỏa hoặc khu trú Teo da là kết quả của sự giảm các nhú bì hay tổ chức liên kết, biểu hiện là sự lõm xuống của da. Teo da khu trú có thể

sau chấn thương hay có thể xảy ra cùng với teo thượng bì. Đó là teo da thành vệt ở những người mang thai hoặc do bệnh Cushing.

MÔ MỠ DƯỚI DA

U cục (viêm , nhạy cảm, màu đỏ)

Những u cục ở hạ bì có thể được phát hiện dựa trên thực tế là da ở trên khối u thường di động. Tuy nhiên trong quá trình viêm nhiễm, các u cục này có ảnh hưởng, liên quan đến cả trung bì và hạ bì nên dính vào da và không di động được. Những u cục màu đỏ, nhạy cảm, cấp tính ở cẳng chân, đặc biệt gặp trong hai bệnh: *hồng ban nút* và *hoại tử cục mỡ dưới da kết hợp với viêm tụy.*

Hội chứng hồng ban nút thường biểu hiện bằng các "nút" cứng, nhạy cảm, ở hai bên vùng mặt trước cẳng chân, đôi khi ở chi trên và ở mặt. Hội chứng này kết hợp với nhiều rối loạn khác không liên quan đến nhau, trừ khi chúng có khả năng gây ra phản ứng quá cảm đặc biệt này. Những "nút" trong hồng ban nút hơi nổi cao, phù nề, và đôi khi hơi nhạy cảm. Màu thâm tím là đặc điểm của bệnh do có hiện tượng xuất huyết dẫn tới việc tạo thành những vết bầm tím. Những tổn thương này không loét hay trở nên rắn chắc và rất ít khi để lại sẹo hoặc teo da. Hồng ban nút kết hợp với lao tiên phát, coccodioidomycosis tiên phát, histoplasmosis, *nhiễm Yersinia*, nhiễm liên cầu tan máu β, lymphogranuloma venercum, phong, loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột khu trú, phản ứng của thuốc (penicilin, sulfonamid, brom, iod), uống thuốc tránh thai có chứa ethynylestradion và norethynodrel.

Những "nút" nhạy cảm màu đỏ ở dưới da cũng có thể xuất hiện ở vùng cẳng chân, phối hợp với viêm tụy cấp và u tụy, thường chẩn đoán nhầm là hồng ban nút. Bệnh này được gọi là *viêm tụy u lỏng (nodular liquefying panniculitie*-NLP). Những nhóm tổn thương này rất đặc biệt. Đặc điểm hình thái của nó khác hẳn với tổn thương trong hồng ban nút. Những tổn thương trong NLP thay đổi kích thước từ vài nm đến vài cm và ngược lại với thương tổn của hồng ban nút, chúng rất di động. Những tổn thương này thường khỏi sau 2-3 tuần và để lại sẹo nhiễm sắc tố, hơi lõm xuống. Những nút này thường kết hợp với đau bụng, có thể đau khớp và sốt. Hiếm khi tổn thương xuất hiện ở những nơi khác ngoài cẳng chân. Một vài "nút" lớn có thể thay đổi giống như một áp xe mềm, mủ và một chất màu trắng chảy ra dính như đầu, sền sệt. Sự hình thành áp xe và rò ra ngoài rất hiếm, ngay cả trong hồng ban nút. U tụy hay gặp nhất kết hợp với NLP là ung thư biểu mô các nang tuyến. *Trong bệnh viêm tụy Weber-Christian* thì những nút dưới da lúc đầu hơi di động sau dính vào da, và khi hết phù thì trở nên rắn, lõm ở trung tâm.

Ngoài những bệnh trên, rất nhiều loại mạch máu có thể gây nên những u, cục nhạy cảm dưới da, do đó chẩn đoán tổn thương loại này cần phải cắt sinh thiết.

U, cục (không đỏ, không viêm, không nhạy cảm)

Những u, cục không đau, không viêm và di động ở quanh khớp gặp trong bệnh thấp tim, viêm khớp dạng thấp và một số bệnh rối loạn chuyển hóa như xanthom, gut và bệnh ứ đọng calci. Ung thư di căn hay ung thư sắc tố di căn có thể biểu hiện bằng các cục dưới da không nhạy cảm. Bệnh sarcoid có biểu hiện các cục dưới da vùng chi dưới. Các u, cục này cũng gặp trong các onchocerciasis và loiasis. *U mỡ* cũng biểu hiện bằng các u ở dưới da, đó là những u lành tính được tạo bởi tổ chức mỡ, số lượng có thể đơn độc hay nhiều và thường tạo thành búi. U thường mềm, vị trí hầu hết ở lưng, cổ và cẳng tay. Đôi khi u mỡ dưới da có thể đau và kết hợp với chứng béo phì, được gọi là *bệnh Dercum* và hay gặp ở phụ nữ tuổi trung niên.

Teo lan tỏa hay khu trú

Teo tổ chức mỡ ở hạ bì gây nên lõm da và thường gặp trong bệnh loạn dưỡng mỡ tiến triển hay trong bệnh viêm tụy hóa lỏng và trong bệnh teo mỡ khu trú xảy ra tại nơi tiêm insulin. Khoảng 25% bệnh nhân bị đái tháo đường dùng insulin (hầu hết là nữ dưới 20 tuổi) bị teo da kiểu này. Những vùng lõm do teo mỡ tại chỗ biểu hiện sự thiếu hoàn toàn tổ chức mỡ dưới da, nhưng không có hiện tượng viêm. Trong bệnh loạn dưỡng lipid teo da lan tỏa có thể xuất hiện ở những vùng rộng trên cơ thể.

CÁC MẠCH MÁU Các ban dạng sởi và dạng tinh hồng nhiệt Ban dạng sởi và dạng tinh hồng nhiệt có thể do dị ứng thuốc, sởi, nhiễm khuẩn, virus, các bệnh rikettsia, bao gồm bệnh thương hàn thành dịch từ chuột và bệnh sốt Rocky mountain, tinh hồng nhiệt, giang mai kỳ 2...

Rất nhiều bệnh chỉ biểu hiện bằng các dát hay sẩn xuất hiện ở bệnh nhân bị sốt cấp tính được liệt kê

ở bảng 48-3.

Mày đay Mày đay được đặc trưng bởi sẩn phù và đặc điểm nổi bật nhất của nó là chỉ tồn tại trong vòng vài giờ (xem hình 47-6). Đặc điểm này khác với tổn thương sẩn phù gặp trong hồng ban đa dạng (tồn tại trong vòng 1-2 ngày). Xuất hiện đột ngột của mày đay luôn luôn liên quan đến dùng thuốc hay một số thức ăn nào đó (tôm, cua, cá).

Mày đay mạn tính là một vấn đề đặc biệt và nguyên nhân của nó chưa biết rõ. Hầu hết những bệnh nhân này cần được khám để phát hiện những bệnh kín đáo như u lympho, lyput đỏ hệ thống, ung thư tiên phát hay di căn, ký sinh trùng đường tiêu hóa, viêm gan cấp, viêm mao mạch hay viêm bì cơ. Một điều rất quan trọng là cần phải hỏi tỉ mỉ cặn kẽ quá trình tiền sử dùng thuốc của bệnh nhân. Aspirin là một trong những thuốc hay gây mày đay mạn tính nhất và có thể bị bỏ qua vì bệnh nhân không coi aspirin là loại thuốc. Trên thực tế một số loại bệnh nhân bị mày đay mạn tính có liên quan đến những sang chấn tinh thần, nhưng chỉ nghĩ đến nó khi loại bỏ hết các nguyên nhân khác.

Hội chứng hồng ban đa dạng Hồng ban đa dạng là một đáp ứng đặc biệt của da và niêm mạc đối với một số căn nguyên như nhiễm khuẩn (herpesvirus hominis, *mycoplasma pneumoniae*) và các thuốc (penicilin, thuốc hạ nhiệt, barbiturat, hydantoin và sulfonamid). 50% số bệnh nhân không rõ căn nguyên. Thay đổi bệnh học chính là sự xâm nhiễm của tế bào lympho quanh các mạch máu và ở vùng giới hạn trung, thượng bì. Sự thoái hóa các tế bào nội mô mao mạch, phù nề ở nhú bì, hoại tử thượng bì có thể gặp. Có những bằng chứng về sinh bệnh học do phức hợp miễn dịch với sự biểu hiện viêm mạch máu giảm bổ thể.

Các tổn thương trong hội chứng này có đặc điểm đối xứng và hay gặp ở vùng duỗi ở những vùng xa các chi, mu tay, mu chân, lòng bàn tay, lòng bàn chân, thậm chí chỉ trừ lưng là không bị. Tổn thương ở bụng lúc đầu là bọng nước, sau đó trợt ra. Vị trí hay ở niêm mạc lợi, lưỡi. Môi thường sưng và đóng vảy tiết. Hội chứng này có thể kèm theo biểu hiện nhiễm độc nặng và suy kiệt, sốt cao, ho và viêm phổi dốm. Tổn thương da thường đỏ tươi. Sau đó trở nên mờ dần và rắn hơn. Trung tâm nhạt màu hoặc có bọng nước. Những tổn thương hình "bia bắn" hình "mống mắt" là đặc điểm của hồng ban đa dạng, nhưng không phải luôn luôn có.

Xung quanh tổn thương là vùng da đỏ; vùng trong có màu hồng và trung tâm là vùng da thẫm màu có thể có bọng nước. Tác dụng của corticoid toàn thân không được chứng minh, nhưng phương pháp điều trị này vẫn thường được sử dụng.

Xuất huyết (có và không có viêm) Một bệnh nhân xuất huyết cần phải được xác định nguyên nhân ngay. Xuất huyết xuất hiện chủ yếu ở vùng trung bì. Dát xuất huyết dần dần mất đi sau một vài ngày hay một vài tuần, tùy thuộc vào kích thước của nó. Những điểm xuất huyết nhỏ gọi là *chấm xuất huyết*. Những dát xuất huyết lớn (trên 2cm) gọi là *đám xuất huyết* và dát xuất huyết lan tỏa được gọi là *mảng xuất huyết* (xem hình 47-2).

Xuất huyết kèm theo viêm thường "sờ thấy" như là sẩn, có thể gặp trong bệnh viêm mạch máu hệ thống và nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu, lậu cầu, não mô cầu. Trong những bệnh nhiễm khuẩn huyết và viêm mạch máu, sinh thiết da có thể xác định được chẩn đoán trong vòng 8 giờ (thời gian cần thiết để làm xét nghiệm tổ chức). Rạch nhẹ nhàng tổn thương xuất huyết để lấy bệnh phẩm nhuộm gram. Song cầu khuẩn gram (-) trong tế bào đôi khi tìm thấy ở những tổn thương cấp tính, nhưng không thấy ở những tổn thương mạn tính của nhiễm não mô cầu huyết, và rất hiếm thấy trong bệnh nhiễm lậu cầu huyết cấp. Chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương xuất huyết nổi cao và huyết tắc trong bệnh *viêm mạch máu hệ thống* (viêm mạch máu hoại tử), với xuất huyết do bệnh nhiễm não mô cầu huyết mạn tính không phải là dễ dàng. Tổn thương trong bệnh viêm mạch máu hệ thống luôn luôn ở hai bên và đối xứng. Tổn thương tập trung ở chi dưới, đặc biệt là phần thấp của cẳng chân và quanh mắt cá, mu chân. Tổn thương trong bệnh nhiễm não mô cầu huyết xuất hiện không theo quy luật nào, có thể ở thân mình, chi trên, chi dưới và mặt. Nhưng trong nhiễm não mô cầu huyết có thể đối xứng hai bên, do vậy, việc phân biệt giữa viêm mạch máu và nhiễm não mô cầu huyết gặp khó khăn. Tổn thương riêng biệt trong cả hai bệnh có thể giống nhau. Chúng thường phối hợp của xuất huyết "sờ thấy" và sẩn kiểu mày đay. Tổ chức học cũng không cho phép chẩn đoán phân biệt. Do đó một bệnh nhân có xuất huyết nổi cao cả hai bên, có sốt, thì tốt nhất là điều trị bằng kháng sinh trước khi có kết quả cấy máu.

Xuất huyết không có viêm là những dát thật sự. Xét nghiệm máu có thể xác định một cách nhanh chóng

tình trạng tiểu cầu, nếu tiểu cầu bình thường thì xuất huyết giảm tiểu cầu có thể loại trừ chắc chắn. Ở vùng chi dưới của người già, những biến đổi lớn do các bệnh viêm da, chẳng hạn như viêm da tiếp xúc, có thể gây xuất huyết. Trong những trường hợp này, xuất huyết không trở thành một vấn đề quan trọng như những trường hợp xuất huyết toàn thân. Xuất huyết quanh các lỗ chân lông ở chi dưới (thường kết hợp với dày sừng lỗ chân lông) là bệnh cảnh chính của bệnh scurvy.

Xuất huyết thường thấy trong bệnh amyloid khi tổn thương (dát và sẩn màu vàng) bị bó kẹt. Tuy nhiên, xuất huyết kiểu này có thể xảy ra ở vùng da bình thường của bệnh nhân bị giảm tiểu cầu ở da người già (được đề cập kỹ hơn ở nhóm phân loại và chẩn đoán phân biệt xuất huyết. Xem chương 54 và 279).

Nhồi máu Nhồi máu ở da thường không có màu xanh xám như nhồi máu ở thận, nhưng có những điểm màu đỏ thẫm hay màu xám. Tổn thương là những dát hình không đều, đôi khi hơi lõm và thường được bao quanh bởi một vùng sung huyết màu hồng. Tổn thương nhồi máu thường hơi nhạy cảm. Nhồi máu ở da là một vấn đề quan trọng và thường là dấu hiệu chẩn đoán của một bệnh toàn thân như nhiễm não mô cầu huyết cấp và mạn, nhiễm khuẩn máu do tụ cầu và liên cầu, nhiễm lậu cầu huyết, nhiễm pseudomonas huyết, bệnh viêm mạch máu lan tỏa, xuất huyết cấp tính, lupus đỏ hệ thống và đôi khi có thể gặp trong viêm da cơ. Bệnh Degos (sẩn teo ác tính) có các dát màu trắng như sứ được bao quanh bởi một quầng đỏ giãn mạch, thường kết hợp với nhồi máu ở hệ thống tiêu hóa và thần kinh trung ương.

Giãn mạch. Hiện tượng đỏ da hầu hết là do giãn mạch tạm thời (hồng ban). Ngược lại với màu da do xuất huyết, đỏ da do giãn mạch sẽ mất đi khi ấn kính (xem "phương pháp ấn kính", chương 47). Giãn mạch là hiện tượng đỏ da do kết quả của sự giãn rộng về đường kính các mao mạch vĩnh viễn (phát hiện bằng kính lúp) và sự tăng về số lượng các mạch máu.

Giãn mạch có thể xuất phát từ các nhánh nhỏ của các mạch máu xuất hiện với màu đỏ riêng biệt và thường nhìn thấy ở mặt, mũi. Nó cũng có thể gồm những dát được họp lại tạo nên những vùng đỏ da lâu dài.

Đỏ da trong lupus hình đĩa hoặc lupus đỏ hệ thống, viêm bì cơ và vảy nến lan tỏa cũng do giãn các mạch máu. Giãn mạch có thể rải rác, riêng lẻ ở phần trên của thân mình và ở chi, là đặc điểm của bệnh xơ cứng hệ thống tiến triển (xơ cứng bì toàn thể). Giãn mạch ở quanh nền móng tay là một dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán lupus đỏ (cả luput đỏ hình đĩa và hệ thống) và viêm da cơ. Những tổn thương này rất hiếm gặp trong xơ cứng bì lan tỏa và viêm khớp dạng thấp. Các dát sẩn màu đỏ giới hạn rõ ràng, kích thước 1-2mm cùng với giãn mạch hình nan hoa gặp trong *bệnh giãn mạch máu xuất huyết di truyền* (chương 281). Tổn thương này xuất hiện ở môi, lưỡi, niêm mạc mũi, mặt và tay.

Giãn mạch lan tỏa dưới dạng dát đỏ lan tràn khắp cơ thể là dấu hiệu của bệnh mastocyt, hay bệnh mày đay sắc tố.

Giãn mạch là đặc điểm nổi bật giúp chẩn đoán *bệnh thất điều-giãn mạch* hay hội chứng Louis - Bar. Giãn mạch trong bệnh này có thể xuất hiện sớm khi mới 2 tuổi, nhưng thường xuất hiện lúc 5 tuổi. Đầu tiên xuất hiện ở kết mạc nhãn cầu và sau đó xuất hiện ở tai, mi mắt, vùng mặt, phần trên của ngực và các chi.

Giãn mạch xuất hiện với một hình thái đặc biệt được coi như là *giãn mạch hình nhện* hay bớt hình nhện, u máu hình nhện. Các mạch máu chính bị giãn là các tiểu động mạch, nó đập yếu và có thể phát hiện qua phương pháp ấn kính. Một thương tổn da ít gặp thường được phát hiện cùng với các mạch hình nhện trong bệnh rối loạn chức năng gan, được coi là *giãn mạch hình mạng lưới.* Đó là một dát nhỏ, đỏ, được tạo thành bởi các mạch máu li ti như mắt lưới, ấn kính mất màu. U mạch hình nhện có thể có 3 thương tổn hay ít hơn, thường xuất hiện ở người có thai hay sau khi uống thuốc tránh thai, viêm khớp dạng thấp, nhiễm độc tuyến giáp. Tuy nhiên, ở hầu hết bệnh nhân với nhiều mạch hình nhện thường là có biểu hiện bệnh gan lan tỏa, chẳng hạn như xơ gan do rượu. Quá trình tiến triển của viêm gan bán cấp thường xuất hiện song song với các đợt giãn mạch kiểu này. Trong xơ gan do rượu và xơ gan sau hoại tử, gần một nửa số bệnh nhân có biểu hiện rất nhiều mạch hình nhện. Cơ chế dẫn đến u mạch hình nhện trong bệnh gan chưa được biết, hoặc cũng không có cơ sở để nói rằng, các tổn thương này là hậu quả của rối loạn chuyển hóa estrogen do rối loạn chức năng gan.

Bảng 48-3. Sốt và phát ban ở bệnh nhân bị bệnh cấp tính. Chẩn đoán theo loại thương tổn

BỆNH BIỂU HIỆN BẰNG DÁT HAY SẨN

Quá cảm thuốc	Rocky Mountain spotted fever
Tinh hồng nhiệt	(thương tổn sớm)*
Ban nhiễm khuẩn	Vẩy phấn hồng
Sởi	Hồng ban đa dạng
Greman measles (Rubella)*	Hồng ban hình nhẫn
Enterovirus (echo và coxsackievirus)	Lupus đỏ hệ thống *
Nhiễm độc adenovirus	Viêm bì cơ
Sốt thương hàn	Bệnh huyết thanh *
Giang mai kỳ 2	(chỉ biểu hiện bởi sẩn phù)
Thương hàn	Mày đay cấp (viêm gan virus)
	Mày đay mạn (viêm mạch)
	Bệnh Lyme.

BỆNH BIỂU HIỆN BẰNG MỤN NƯỚC HOẶC MỤN MỦ

Quá cảm với thuốc	Bệnh đậu mùa +
Viêm da do các chất có nguồn gốc	Nhiễm enterovirus (echo và
thực vật	coxsackievirus) kể cả bệnh ở
Rickettsialpox	miệng, chân và tay
Thủy đậu +	Nhiễm độc hoại tử thượng bì
Zona lan tỏa +	Hội chứng bong vẩy da do tụ cầu
Herpes đơn lan tỏa rải rác +	Hồng ban đa dạng thể bọng nước
Chàm dạng herpes +	Bệnh ngưu đậu rải rác +
Chàm do tiêm chủng +	

BỆNH BIỂU HIỆN BẰNG DÁT XUẤT HUYẾT, SẨN XUẤT HUYẾT HAY NƯỚC XUẤT HUYẾT

Quá cảm với thuốc	Viêm mao mạch dị ứng *, ++
Nhiễm khuẩn máu ++ (não mô cầu *,	Enterovirus (echo và coxsackie
lậu cầu, tụ cầu, pseudomonas)	virus)
Viêm nội tâm mạc bán cấp	Xuất huyết đột ngột ++
Viêm mạch máu dị ứng	Bệnh rickettsia
Xuất huyết đột ngột	Sốt hồi quy miền núi *, thương
	hàn, louse-borne (dịch tễ)
	Hội chứng suy giảm miễn dịch
	mắc phải

* *Có thể có đau khớp và hệ cơ xương*

\+ *Đặc điểm nổi bật là sẩn hay mụn nước, mụn mủ lõm ở giữa*

++ *Thường biểu hiện như nhồi máu*

49. BAN DA VÀ SỐT

Nhiều bệnh nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn có thể gây nên các thương tổn ở da, vì vậy, việc chẩn đoán xác định và điều trị đúng đắn một bệnh nhân bị sốt phát ban cấp tính cần có một kỹ năng lâm sàng nhất định. Một vài ban đỏ ở da (ngoại ban) chỉ do duy nhất một nguyên nhân, đa số chúng thường do nhiều yếu tố gây nên. Để xác định căn nguyên và hiểu rõ được sinh bệnh học của một ngoại ban, người ta chia chúng thành các loại: dát sẩn, ban có mụn nước và ban xuất huyết.

SINH BỆNH HỌC Sinh bệnh học của một ngoại ban có thể là do:

- Sự nhân lên của tác nhân gây bệnh ở da.

- Sự lưu chuyển các tác nhân gây bệnh trong huyết tương hoặc trong các bạch cầu, tế bào lympho vào trong thành mạch.

- Phức hợp kháng nguyên, kháng thể hay phản ứng quá mẫn muộn đối với các kháng nguyên có nguồn gốc từ vi sinh vật gây bệnh.

Các dát đỏ có thể xuất hiện do sự xâm nhập trực tiếp vào da của các virus, vi khuẩn hoặc đáp ứng miễn dịch tại chỗ hay toàn thân của cơ thể đối với vi sinh vật đó. Thí dụ: virus rubella có thể tìm thấy từ các ban đỏ và ở những vùng da bình thường khác. Sử dụng globulin miễn dịch sau khi nhiễm virus rubella có thể dề phòng được phát ban ở da, mặc dù nó không ngăn ngừa được nhiễm virus huyết. Các ban đỏ trong bệnh sởi có thể là một biểu hiện của phản ứng Arthus do lắng đọng kháng nguyên virus vào tế bào nội mô của thành mạch. Tác động phức tạp giữa cơ thể và tác nhân gây bệnh có thể ảnh hưởng tới thời gian và hình thái các ban đỏ. Trong nhiều bệnh do virus, chẳng hạn như nhiễm virus đường ruột, đầu tiên virus nhân lên ở niêm mạc và những tổ chức lympho lân cận, sau đó chúng lan tràn vào máu. Đó là nhiễm virus huyết lần thứ nhất. Tiếp đến các virus thâm nhập vào các tổ chức như gan, cơ, hệ thần kinh trung ương, tim. Chúng tiếp tục nhân lên và tràn vào máu gây nhiễm virus huyết lần thứ hai và lan tràn tới da. Sự nhân lên tại chỗ, sự thâm nhập vào máu lần thứ nhất, sự lan tràn virus vào các phủ tạng có thể giúp ta giải thích tại sao một số triệu chứng lâm sàng xuất hiện trước khi có ban đỏ.

Các đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào có thể ngăn ngừa hay hạn chế nhiễm virus huyết lần thứ hai, vì vậy, có thể đề phòng sự xuất hiện các ban. Điều này có thể giải thích các ngoại ban do virus đường ruột, hay gặp ở trẻ em hơn là ở thanh thiếu niên và người lớn. Trẻ em không có các kháng thể phản ứng chéo hoặc chưa có đáp ứng miễn dịch trước đó với các tác nhân gây bệnh.

Các dát sẩn, ban có mụn nước có thể xuất hiện do sự xâm nhập trực tiếp của các vi sinh vào da, như virus hespes đơn, virus thủy đậu, virus coxsackie gây bệnh ở tay chân và miệng, hoặc có thể do sự giải phóng các độc tố như trong phỏng dạ do tụ cầu, hoặc là do đáp ứng miễn dịch của cơ thể, như trong hồng ban đa dạng hay pemphigus.

Các ban xuất huyết cũng có thể được tạo thành do sự xâm nhập trực tiếp của vi sinh vật vào các mạch máu của da gây tắc mạch, nhiễm khuẩn. Hoặc có thể là do đáp ứng miễn dịch gây hậu quả thương tổn các tế bào nội mô. Trong bệnh sốt phát ban miền núi, rickettsia có thể tìm thấy trong thành cơ trơn của động mạch.

Thương tổn mạch máu, tắc mạch vi thể và sự thoát mạch tạo nên các ban xuất huyết. Trong trường hợp đông máu lan tỏa trong lòng mạch, các ban xuất huyết có thể xuất hiện trên các dát sẩn hay ban có mụn nước từ trước.

Các vi khuẩn, virus đôi khi được tìm thấy trong một vài ban xuất huyết bằng các phương pháp nuôi cấy nhuộm gram hoặc miễn dịch huỳnh quang.

CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG CÁC DÁT SẨN

Bảng 49-1 tập hợp các yếu tố có thể gây nên dát sẩn, bao gồm virus, vi khuẩn, rickettsia và các tác nhân không gây nhiễm khuẩn. Một đặc điểm lâm sàng có thể giúp chẩn đoán các ban đỏ kiểu này do virus là vị trí xuất hiện của nó không có ở gan tay và gan chân. Các ban đỏ do dị ứng thuốc, vi khuẩn nấm và đặc biệt do rickettsia và các bệnh về miễn dịch thường xuất hiện ở lòng bàn tay và bàn chân. Trong khi đó, một vài loại sốt phát ban tạo nên các thương tổn ở da có tính chất đặc thù. Thí dụ như trong sởi hay các bệnh nhiễm khuẩn, các ban này gối chồng lên nhau như một quy luật.

Vì vậy, các biểu hiện lâm sàng, đặc điểm dịch tễ từng mùa của bệnh, tuổi của bệnh nhân, tiền sử tiếp xúc cũng như tình trạng miễn dịch trước đó, là các

yếu tố giúp chúng ta chẩn đoán chính xác bệnh.

Các ban đỏ do virus là những biểu hiện của sự lan tràn các tác nhân gây bệnh, vì vậy sự nhân lên của virus ở niêm mạc thường có giá trị trong chẩn đoán nguyên nhân. Dấu hiệu Koplik trong bệnh sởi là một điển hình. Hoặc các thương tổn ở phần cứng và mềm ở vòm miệng, viêm họng trong bệnh coxsackie virus A, xuất huyết ở vòm miệng thường gặp trong giai đoạn đầu của bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Chúng ta phải tìm các dấu hiệu lâm sàng khác giúp cho chẩn đoán, như sổ mũi, ho, viêm kết mạc trong sởi, sốt nhẹ và viêm hạch sau tai trong bệnh rubella, nhọt trong phỏng dạ do tụ cầu. Sự xuất hiện đồng thời các bệnh như viêm khớp, thận hoặc tim, gợi ý cho ta nghĩ tới các biểu hiện thấp khớp cấp, viêm nội tâm mạc bán cấp, bệnh huyết thanh và bệnh tạo keo.

Sự phân bố các ban đỏ cũng cho ta những thông tin quan trọng. Ban đỏ lan tỏa ở má hay gặp trong bệnh nhiễm khuẩn.

Bảng 49-1. Phân biệt nguyên nhân các loại phát ban

Nguyên nhân	Các loại ban		
	Dát đỏ	Ban có mụn nước và mụn mủ	Ban xuất huyết
VIRUS	Rubeola Rubella Virus đường ruột Cytomesalovirus Viêm gan B Erythema infectiosum Exanthem subitum Adenoviruses Arboviruses Rhabdovirus group Reoviruses Live virus vaccines (sởi, rubella)	Herpes đơn Thủy đậu - Zoster Vaccinia Virus đường ruột Virus gây bệnh ở miệng, tay, chân (A16) Orf U mềm lây Virus gây viêm miệng có mụn nước	Virus đường ruột Virus gây sốt xuất huyết. Dengue Adenoviruses Sốt vàng Sởi không điển hình
VI KHUẨN	Liên cầu nhóm A Tinh cầu nhiệt Viêm quầng Hội chứng tụ cầu ở da Hội chứng sốc nhiễm độc do tụ cầu. Viêm nội tâm mạc bán cấp Giang mai thời kỳ 2 Thương hàn Erysipelothrix	Tụ cầu Chốc	Đông máu nội quản lan tỏa do nhiễm khuẩn nặng Nhiễm não mô cầu huyết. Lậu cầu huyết Haemophilus influence (Type B) Nhiễm Pseudomonas Viêm nội tâm mạc bán cấp Listeria monocy-togene

Nguyên nhân	Các loại ban		
	Dát đỏ	Ban có mụn nước và mụn mủ	Ban xuất huyết
VI KHUẨN	Trực khuẩn phong Sốt do chuột cắn Leptospirosies Viêm màng não mạn tính Nhiễm Pseudomonas Hồng ban mạn tính lan chuyền		
RICKETTSIA	Sốt phát ban miền núi Murine typhus	Rickettsialpox	Sốt phát ban miền núi Thương hàn
NẤM	Candidiasis Sporotrichosis Cryptococcosis Lang ben Vảy phấn hồng Tinea corporis		
CHLAM YDIA	Viêm phổi do nhiễm C.Psittacosis		
NGUYÊN SINH ĐỘNG VẬT	Toxoplasmosis Trichinosis Ghẻ		Trichinosis Plasmodia
MIỄN DỊCH	Hồng ban đa dạng Lupus đỏ hệ thống Viêm bì cơ Viêm đa sụn tái phát Viêm khớp dạng thấp	Hồng ban đa dạng Vảy nến thể mủ Hội chứng Reiter Hội chứng Sweet Hội chứng Behçet	Xuất huyết giảm tiểu cầu Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối Schölein - Henoch Viêm nút quanh động mạch
MIỄN DỊCH	Hồng ban nút	Trứng cá cấp tính	U hạt của Wegener Tắc mạch do cholesterol
KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN	Hội chứng u bạch huyết da và niêm mạc		
THUỐC	Ban đỏ do thuốc	Ban do thuốc	Ban do thuốc

Trong 10% bệnh nhân thấp khớp, các ban hình nhẫn lan tỏa nhiều ở tứ chi và thân mình. Ở bệnh tinh hồng nhiệt, các độc tố đối với quá trình tạo máu được giải phóng từ liên cầu nhóm A, và các ban đỏ thường xuất hiện đầu tiên ở cổ và lan xuống thân, tứ chi, trong vòng 36 giờ. Đó là các chấm nhỏ ở lỗ chân lông và có cảm giác như cọ vào giấy ráp. Tím tái quanh miệng, phì đại gai lưỡi (lưỡi dâu tây), sự lan tràn của các ban tới các nếp gấp của cơ thể cùng với viêm amidal và hạch nội tạng, đặc biệt là bong vảy ở gan bàn tay, bàn chân sẽ giúp chúng ta khẳng định được chẩn đoán lâm sàng.

Viêm quầng do liên cầu nhóm A (ít khi do liên cầu nhóm G) và tụ cầu được đặc trưng bởi viêm mô bào rắn, phù. Đặc điểm của ban đỏ ở đây là bóng, nổi cao, bờ giới hạn rõ và đôi khi có thể tìm thấy vi khuẩn nếu nhuộm gram hoặc nuôi cấy dịch từ bờ thương tổn.

Một vài chủng *tụ cầu vàng* (nhóm 2) có thể giải phóng các độc tố gây nên các ban đỏ lan tỏa ở da. Sự phát sinh bọng nước là kết quả của sự tách gai ở thượng bì (dấu hiệu Nicolsky), nhưng nó không phải là dấu hiệu đặc trưng của bệnh này. Hội chứng sốc do độc tố của tụ cầu được đặc trưng bởi sốt đột ngột hạ huyết áp, nôn, ỉa chảy, chảy mủ ở âm đạo và xuất hiện các ban dạng tinh hồng nhiệt, sau đó bong vảy (xem chương 94). Theo báo cáo, hội chứng này tăng ở Mỹ trong những năm 1978 và 1980, đặc biệt là ở những phụ nữ trẻ dùng nút gạc trong thời kỳ kinh nguyệt. Tụ cầu vàng thường phân lập được gần như ở tất cả bệnh nhân chưa dùng kháng sinh. Bệnh tái phát thường nhẹ hơn. Các chủng tụ cầu được phân lập từ những trường hợp này hình như có sản xuất ra các độc tố mới.

Tiến trình xuất hiện các ban đỏ cũng góp phần vào việc chẩn đoán bệnh. Ban sởi thường xuất hiện ở rìa chân tóc và lan xuống phía dưới cho tới khi liên kết với nhau thành đám lớn lan tỏa. Ngược lại, ban đỏ trong bệnh Rubella có xu hướng vừa lan vừa mất.

Ban của bệnh sốt phát ban miền núi thường xuất hiện ở chi và lan tới thân mình sau. Ngược lại, ban của bệnh roseola subitum bắt đầu ở thân mình, sau đó lan đến tay chân. Trong vảy phấn đỏ các thương tổn sẩn xuất hiện theo dọc đường nếp gấp của cơ thể tạo nên hình ảnh "cây linh sam". Các ban xuất hiệm sớm và không sốt là đặc trưng của bệnh này.

Thương tổn sẩn có thể là một biểu hiện của bệnh do virus, nhưng trong các bệnh nhiễm nấm, vi khuẩn, các thương tổn này cũng có thể xuất hiện. Nhiễm khuẩn huyết mạn tính do não mô cầu có thể có các dát hồng nhạt, mà đôi khi có thể nhầm với hồng ban nút, nếu chúng cư trú ở tứ chi. Các thương tổn ở da có xu hướng tăng hay giảm cùng với biểu hiện của sốt. Thường không tìm thấy vi khuẩn ở các thương tổn này bằng nhuộm gram hay nuôi cấy. Tuy nhiên, trong thời kỳ sốt, chảy máu, có thể cho kết quả dương tính. Trên một bệnh nhân có các dát đỏ rải rác ở thân mà tiền sử có ỉa chảy thì phải nghĩ tới thương hàn. Các thương tổn này có đường kính 1-3mm và biến mất trong vòng 3-4 ngày. Ở những bệnh nhân không được điều trị, những thương tổn mới sẽ xuất hiện trong 2-3 tuần tiếp theo. Nhiễm pseudomonas huyết có thể làm xuất hiện các sẩn nhỏ không đau ở thân mình. Các sẩn có vảy trong bệnh giang mai thời kỳ hai thường gặp ở thân, gan tay chân và niêm mạc. Chúng có thể tồn tại nhiều ngày hoặc nhiều tuần. Các phản ứng huyết thanh để chẩn đoán giang mai dương tính trong thời kỳ này. Hồng ban mạn tính di chuyển là một loại ban đặc biệt thấy trong bệnh Lyme, một bệnh do xoắn khuẩn Borrelia Burgdorferi gây nên. Thương tổn đầu tiên là các sẩn hay dát nhỏ, màu đỏ, sau đó chúng lan rộng từ từ trong vòng vài ngày tới nhiều tuần. Thường có các thương tổn hình nhẫn đa dạng (thương tổn thứ phát). Những bệnh nhân này có tiền sử ve cắn, đồng thời kết hợp với các biểu hiện về thần kinh, tim, khớp. Đây là các yếu tố quan trọng trong chẩn đoán bệnh Lyme.

Những thương tổn nút-sẩn có thể gặp từ 10-15% trong các bệnh bị nhiễm nấm men lan tỏa. Các bệnh nhân có các thương tổn này, đồng thời sốt, ức chế miễn dịch và điều trị kháng sinh không khỏi, thì có thể nghĩ tới căn nguyên do Candida. Sinh thiết và nuôi cấy có thể thấy bào tử và hình thái giả sợi của nấm.

Những căn nguyên không phải nhiễm khuẩn gây nên sốt và dát sẩn

Các ban do thuốc hay gặp nhất trong nhóm này. Chúng có thể là mày đay, bọng nước, đỏ da bong vảy, dày da. Ban điển hình do thuốc giống với ban đỏ do sởi, nên thường được gọi là ban dạng sởi.

Các thương tổn này bắt đầu ở người và sau đó lan ra tứ chi. Gan tay, chân cũng thường hay gặp. Bình thường khởi phát trong vòng một đến vài tuần sau

khi dùng thuốc, nhưng có thể xuất hiện chậm hơn. Hầu hết các thuốc đều có thể gây ban đỏ và sốt. Những thuốc hay gặp là sulfonamid, phenytoin, barbiturat, sulfon, iodid và bromid. Tiền sử có dùng thuốc, và sử dụng lại thuốc đó, là yếu tố quan trọng nhất giúp chẩn đoán. Một vài bệnh tạo keo cũng gây ra các dát đỏ kèm theo sốt. Lupus đỏ hệ thống với những thương tổn ban đỏ ở má tạo nên hình cánh bướm, hoặc cũng có thể là các dát hình đĩa có vảy hoặc bọng nước. Viêm bì cơ thường ít khi có sốt kèm theo nhưng có một ban đỏ ánh xanh ở xung quanh hố mắt và các sẩn phẳng, màu tím ở các khớp đốt ngón tay (sẩn của Gottron). Viêm nhiều sụn tái phát gây nên các đợt sốt cách quãng và các ban đỏ xuất hiện tương đương chỗ các sụn, đặc biệt là phần trước tai. Viêm khớp dạng thấp có thể có sốt và một số ban đỏ thoáng qua trước khi đau khớp. Chẩn đoán các bệnh tạo keo thường dựa vào các thương tổn ở các cơ quan đặc hiệu và các xét nghiệm huyết thanh. Nhưng các thương tổn ở da và kết quả sinh thiết có thể giúp cho chẩn đoán phần nào.

Hồng ban nút là một hình thái của viêm mạch máu, và thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi. Biểu hiện của bệnh là sốt, đau khớp và xuất hiện các cục, nút nhỏ, đỏ, nhạy cảm, nằm dưới da quanh vùng trước bên xương chầy.

Hồng ban nút thường tự phát, nhưng có thể kết hợp với viêm đại tràng, nhiễm liên cầu, uống thuốc tránh thai, sarcoidose và nhiều bệnh khác. Sinh thiết trong những trường hợp này là rất cần thiết để chẩn đoán xác định và phân biệt với các thể viêm cần thiết để chẩn đoán xác định và phân biệt với các thể viêm mô mỡ dưới da, như hội chứng Weber - Christian. Hồng ban đa dạng có thể biểu hiện như một ban sẩn và có thể được coi là bệnh của mạch máu. Biểu hiện của bệnh có thâm nhiễm bạch cầu và tế bào lympho ở da, kèm theo có sốt và sưng hạch. Bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính, bạch cầu thể tủy, bạch cầu kinh, u lympho không phải Hodgkin có thể gây ra các sẩn màu mận chín, chắc và thường ở phía trên của cơ thể. Sinh thiết rất cần cho chẩn đoán trong các trường hợp này.

CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG CÁC BAN CÓ MỤN NƯỚC VÀ MỤN MỦ

Sự phân bố các ban thường giúp ích cho việc chẩn đoán lâm sàng và căn nguyên gây ra chúng.

Bệnh thủy đậu bắt đầu ở thân mình lan ra ngoại vi. Các thương tổn biểu hiện ở nhiều giai đoạn khác nhau như mụn nước, loét, đóng vảy. Bệnh đậu mùa bắt đầu ở chi rồi lan vào trung tâm cơ thể. Các thương tổn xuất hiện cùng một giai đoạn. Những thương tổn loét ở hầu trong viêm họng loét do virus thường chỉ xuất hiện ở vòm miệng. Trái lại, trong bệnh viêm lợi, viêm niêm mạc miệng do herpes đơn, thương tổn đầu tiên thường ở vùng lợi phía trước hoặc ở môi. Trong bệnh do Coxsackie virus gây viêm miệng và chân tay kiểu này thường hiếm gặp trong herpes đơn hay thủy đậu - Zoster.

Thời kỳ đầu của nhiễm herpes đơn (HSV) thường có các biểu hiện toàn thân như sốt, mệt mỏi, đau cơ. Nhiều tổn thương đối xứng hai bên và có hạch mềm vùng lân cận. Ngược lại, bệnh nhân nhiễm HSV tái phát thì thường không sốt và chỉ có một ít thương tổn đứng thành chùm, không đối xứng và chúng tồn tại trong vòng 5-12 ngày. Bệnh nhân thường có biểu hiện "tiền triệu": cảm giác kiến bò ở gần hay ngay tại chỗ sẽ nổi thương tổn khoảng 2-48 giờ trước khi xuất hiện mụn nước. Đôi khi biểu hiện ở da của bệnh này giống với herpes-Zoster. Chẩn đoán bằng kỹ thuật tế bào không phân biệt được hai tác nhân gây bệnh này. Vì vậy, nuôi cấy virus hay các kỹ thuật đặc hiệu như miễn dịch huỳnh quang có thể được áp dụng để phân biệt hai loại virus.

Sự xuất hiện bọng nước cũng giúp ta chẩn đoán.

Thương tổn của bệnh herpes đơn và thủy đậu thường có quầng đỏ xung quanh và nhạy cảm khi kích thích. Các thương tổn của u mềm lây chứa nhân trắng cứng và không đau khi nặn vào.

BAN CÓ MỤN NƯỚC, MỤN MỦ KHÔNG DO NHIỄM KHUẨN

Hồng ban đa dạng là một phản ứng quá cảm gây thương tổn cho da và niêm mạc. Bệnh có nhiều mức độ khác nhau, từ phản ứng nhẹ chỉ nổi sẩn đến hình thái nặng với các bọng nước như trong hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì (hội chứng Lyell). Những thể nặng này đe dọa tính mạng bệnh nhân. Nguyên nhân hay gặp trong hồng ban đa dạng là do thuốc và nhiễm khuẩn, song cũng có thể tự phát. Những thuốc gây bệnh này là phenytoin, sulfonamid, phenobarbital và penicillin. Nguyên nhân nhiễm khuẩn thường có liên quan tới herpes đơn và mycoplasma. Hồng ban đa dạng tái phát

thường là do herpes đơn. Tổn thương cơ bản của hồng ban đa dạng (HBDD) có hình bia bắn. Trung tâm là sẩn thẩm màu hay mụn nước, xung quanh là một vòng hồng ban. Vị trí thương tổn hay gặp ở tứ chi, mặt, nhưng có thể lan ra khắp nơi.

Những ban mủ rất khó chẩn đoán là do virus hay vi khuẩn. Nuôi cấy và sinh thiết là cần thiết để chẩn đoán căn nguyên gây bệnh. Vảy nến thể mủ là một bệnh ít gặp, có thể có hay không có tiền sử vảy nến. Bệnh bắt đầu đột ngột với các ban đỏ rải rác với những mụn nông ở trên. Các thương tổn hình nhẫn cũng như tổn thương niêm mạc miệng thường hay gặp. Do có những biện pháp điều trị mới nên bệnh hiếm khi tiến triển tới đỏ da toàn thân và chết.

Hội chứng Reiter có thể có những tổn thương tương tự. Đầu tiên xuất hiện các mụn mủ, sau đó đóng vảy tiết, bong vảy rồi xuất hiện dày da, gọi là chứng dày sừng do lậu. Trong hội chứng này thường gặp tam chứng: viêm niệu đạo, viêm khớp và viêm kết mạc.

Hội chứng Sweet được đặc trưng bởi sốt, tăng bạch cầu, đau khớp và các ban đỏ, các mụn mủ ở mặt hay phần trên của cơ thể. Hội chứng này thường gặp ở phụ nữ, hay tái phát và thường liên quan đến tiền sử nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và bệnh tăng sản tủy. Nuôi cấy thường không có kết quả, vì vậy, chẩn đoán phải dựa vào sinh thiết.

Hội chứng Behçet được đặc trưng bởi loét niêm mạc miệng, sinh dục, viêm hắc tố mắt, viêm khớp, huyết khối và những mụn mủ trên da. Một đặc điểm khác của hội chứng này là sự tạo thành các mụn mủ tại các nơi chấn thương.

Hội chứng ruột thoáng qua được coi như một bệnh của phức hợp miễn dịch. Bệnh nhân có sốt từng cơn và có các mụn mủ ở ngoài da.

Trứng cá cấp tính là một bệnh hiếm gặp ở đàn ông, thường không có tiền sử bị trứng cá. Khởi đầu của bệnh đột ngột, sốt, tăng bạch cầu, đau khớp, các sẩn mủ lan tỏa ở mặt, lưng, ngực, ít khi gặp các thương tổn tiêu xương. Nuôi cấy máu có Propionibacterium acnes.

BAN XUẤT HUYẾT

Nguyên nhân nhiễm khuẩn Nhiều bệnh về máu và miễn dịch gây xuất huyết giảm tiểu cầu. Đó là do rối loạn sinh sản, trưởng thành, hay sự hủy hoại tiểu cầu. Đứng trước một bệnh nhân có biểu hiện tình trạng cấp tính với các ban xuất huyết, người thầy thuốc phải nghĩ tới nguyên nhân toàn thể, nhiễm khuẩn hay do Rickettsia. Những vi sinh vật hay gây ban xuất huyết được liệt kê trong bảng 49-1.

Tuy nhiên, bất kỳ một vi sinh vật nào có khả năng gây nên hiện tượng đông máu rải rác nội mạch cũng có thể gây nên các ban xuất huyết.

Xuất huyết do tắc mạch nhiễm khuẩn là đặc điểm của viêm nội tâm mạc bán cấp. Những thương tổn này có thể xảy ra bất kỳ nơi nào trên da hay niêm mạc, nhưng hay gặp nhất là phần trước trên của thân mình. Những đám xuất huyết nhỏ dưới móng tay có thể gặp trong bệnh máu, các bệnh ác tính và các rối loạn về máu do nhiễm khuẩn và chúng khó phân biệt với những thương tổn do sang chấn.

Các thương tổn xuất huyết trong bệnh nhiễm não mô cầu huyết thường nhỏ, hình dạng không đều, mụn mủ ở giữa. Các thương tổn này không đối xứng, vị trí ở thân mình, chi và có thể gặp ở niêm mạc, kết mạc. Nhiễm não mô cầu cấp tính, các ban xuất huyết có thể liên kết thành đám lớn.

Nhiễm lậu cầu cũng thường gây ra thương tổn ở chi, đặc biệt là các khớp. Sự xuất hiện các mụn mủ, ban xuất huyết ở những bệnh nhân có viêm bao hoạt dịch không đối xứng hay viêm nhiều khớp như khớp cổ tay, ngón tay, khớp gối, cổ chân, nên nghĩ đến hội chứng viêm khớp - viêm da do lậu cầu. Đa số các bệnh nhân nhiễm lậu cầu lan tỏa thường không có triệu chứng bệnh lậu ở đường tiết niệu, sinh dục, hậu môn, trực tràng.

Các thương tổn da trong nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu bao gồm các mụn mủ, áp xe dưới da và những chấm xuất huyết có lẫn mủ. Lấy dịch mủ ở thương tổn nhuộm soi sẽ thấy cầu khuẩn gram dương thành đám.

Nhiễm pseudomonas huyết có thể gây nên thương tổn chốc loét, rắn, không đau, có vảy, hoại tử và thường khu trú ở vùng hậu môn - sinh dục hoặc nách. Hơn nữa, những tổn thương xuất huyết có quầng đỏ xung quanh giống như hồng ban đa dạng

do pseudomonas.

Bệnh do Rickettsia có thể gây viêm nội mô động mạch và gây xuất huyết. Ban trong bệnh sốt phát ban miền núi bắt đầu bằng các dát màu trắng và xuất huyết sau 2-4 ngày. Những thương tổn này lành rất nhanh. Phản ứng Rumpel-Leede thường dương tính trong những trường hợp tăng tính dễ vỡ của thành mạch. Nếu có các thương tổn da kết hợp với sốt đột ngột, ớn lạnh, đau đầu, đau cơ và đau khớp thì phải nghĩ ngay tới bệnh này. Nếu bệnh nhân sống trong vùng có dịch và bị ve đốt thì phải áp dụng các phương pháp điều trị thích hợp ngay.

Sốt mùa hè do virus đường ruột đặc biệt là nhóm virus ECHO đôi khi gây nên các ban xuất huyết ở mặt. Sự xuất hiện các ban thường không đặc hiệu. Bệnh nhân có thể có sốt, đau đầu và chó thể có hội chứng màng não. Sự khác nhau về lâm sàng giữa viêm màng não do não mô cầu và viêm màng não do virus rất khó xác định.

Sởi không điển hình bao gồm các ban đỏ do virus, sau đó tạo thành những dát xuất huyết. Các ban này bắt đầu ở cánh tay, cẳng chân, sau lan tới thân mình và mặt. Chúng khác với ban do sởi điển hình là nổi cao và có thể có bọng nước, xuất huyết thành chấm ở dưới da, không có dấu hiệu Koplik. Bệnh nhân có sốt cao, ho, thâm nhiễm kẽ hai bên phổi, tăng bạch cầu ái toan. Những bệnh nhân có hội chứng này thường có tiền sử đã tiêm vaccin sởi chết hay đã tiêm vaccin sởi sống trong vòng 3 tháng sau khi tiêm vaccin sởi chết. Tiền sử tiếp xúc với kháng nguyên sởi làm tăng bạch cầu ái toan do tăng phản ứng quá cảm. Nồng độ kháng thể trong phản ứng cố định bổ thể ở giai đoạn cấp lớn gấp 4 lần so với giai đoạn phục hồi.

Những ban xuất huyết và chảy máu lan tỏa là biểu hiện của sốt xuất huyết. Hội chứng này liên quan tới số lượng arenaviruses (Lassa, Junin), arthropodborne viruses (dengue) và rhabdoviruses (Ebola, Marburg). Bệnh nhân thường có liên quan tới vùng dịch. Ngoài dấu hiệu xuất huyết ở da, bệnh còn có biểu hiện ở gan, lách, tim, thận và phổi. Hiện tượng đông máu nội quản rải rác cũng thường gặp.

Ban xuất huyết không do nhiễm khuẩn

Một đặc điểm khác nhau rất quan trọng trong việc chẩn đoán phân biệt là các ban xuất huyết có thể sờ thấy hoặc không sờ thấy. Các ban xuất huyết không sờ thấy là do xuất huyết giảm tiểu cầu hay do rối loạn đông máu. Còn các ban sờ thấy thường do viêm mạch máu.

Những bệnh có ban xuất huyết không sờ thấy gồm xuất huyết giảm tiểu cầu do miễn dịch và xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối.

Để chẩn đoán những xuất huyết có thể sờ thấy được thì thường phải sinh thiết da và phản ứng miễn dịch huỳnh quang.

Những xét nghiệm này cũng giúp ta xác định được các đặc điểm viêm mạch máu.

Viêm mao mạch trong hội chứng Schölein-Henoch, bệnh huyết thanh, cryoglobulin huyết thường có các thương tổn hình tròn, bầu dục, đối xứng và khu trú ở những vùng nhất định.

Viêm các mạch máu lớn, như trong bệnh u hạt của Wegener, các thương tổn có hình dạng đặc biệt không đối xứng và có thể loét.

Viêm mao mạch dị ứng (Schölein-Henoch) gặp nhiều ở trẻ em dưới 16 tuổi. Các ban xuất huyết, đối xứng thường ở chi dưới, kèm theo đau bụng, chảy máu dạ dày, ruột, thương tổn thận (phù, protein niệu) và đau khớp. Tắc mạch do cholesterol có thể giống với viêm nút động mạch và thường là do biến chứng của chụp mạch máu. Sinh thiết thấy những đường nứt ở nội mạch và các tinh thể cholesterol.

CHẨN ĐOÁN CẬN LÂM SÀNG

Các xét nghiệm hữu hiệu nhất trong việc xác định căn nguyên của sốt phát ban là phát hiện trực tiếp các vi sinh vật tại thương tổn da. Nhuộm gram và nuôi cấy các bệnh phẩm từ thương tổn, sử dụng kính hiển vi nền đen để phát hiện xoắn khuẩn, dùng kính hiển vi điện tử để phát hiện kháng nguyên là các phương pháp có thể được áp dụng để chẩn đoán. Vì phát ban thường biểu hiện của một bệnh toàn thể, nên cấy máu phải được tiến hành trước khi dùng kháng sinh. Nên phân lập vi khuẩn gây bệnh ở nhiều vị trí khác. Thí dụ: khi bị nhiễm lậu cầu cần tìm vi khuẩn ở họng hay đường tiết niệu. Xác định vi sinh vật trong mảnh tổ chức cũng có giá trị cho việc chẩn đoán, đặc biệt đối với các tác nhân chậm phát triển như nấm hoặc các trực khuẩn.

Vì sự xâm nhập tại chỗ của virus là đặc điểm của

ngoại ban có bọng nước, nên việc phân lập tác nhân gây bệnh từ thương tổn này có giá trị trong chẩn đoán.

Những thử nghiệm chẩn đoán virus nhanh đặc biệt có lợi trong chẩn đoán phân biệt các thương tổn có bọng nước. Sinh thiết hoặc cạo các tế bào từ thương tổn của nhóm herpes thấy có nhiều tế bào khổng lồ đa nhân hoặc các thể vùi trong nhân. (Thủy đậu Zoster, herpes đơn). Tuy nhiên, vì chẩn đoán tế bào Tzank chỉ chính xác từ 30-40% nên sự vắng mặt của tế bào khổng lồ không loại được bệnh do nhóm virus herpes. Sự phân biệt giữa virus herpes đơn và Zoster có thể dựa vào sự phân lập virus cũng như có thể bằng kỹ thuật phát hiện kháng nguyên như miễn dịch huỳnh quang, hay miễn dịch hấp phụ có gắn men (ELISA).

Phản ứng miễn dịch huỳnh quang cũng có thể giúp ích cho việc xác định chẩn đoán những bệnh có liên quan tới rối loạn miễn dịch, như pemphigus thể thông thường và viêm mao mạch.

Kính hiển vi điện tử có thể giúp ích trong việc phân biệt hình thái học của poxviruses, virus đậu mùa, virus gây u mềm với các virus gây herpes. Hơn nữa virus gây u mềm có thể thấy dưới kính hiển vi thường nhờ sử dụng dung dịch KOH 10%. Trong bệnh có ban do virus, sự xuất hiện virus ở các dịch họng hay trực tràng là các bằng chứng để xác định nguyên nhân gây bệnh. Thí dụ: có thể tìm thấy coxsackievirus A16 trong dịch họng của bệnh nhân bị hội chứng chân - tay - miệng.

Trong hội chứng Behçet hay trong bệnh tạo keo không tìm thấy virus ở mụn nước trong giai đoạn sớm hay tại các vết loét.

Những phản ứng huyết thanh giúp cho chẩn đoán bệnh giang mai, leptospira, bệnh do liên cầu, do virus Epstein-Bar, virus viêm gan B, Toxoplasma, thương hàn và đôi khi cả Rickettsia.

Những xét nghiệm phát hiện tự kháng thể được áp dụng trong chẩn đoán các bệnh tạo keo. Trong bệnh nhiễm Rubella, Rubeola, Cytomegalovirus hay Rickettsia, Chalamidia, nồng độ kháng thể trong huyết thanh ở giai đoạn cấp tính lớn gấp 4 lần giai đoạn lui bệnh.

HỘI CHỨNG U HẠCH BẠCH HUYẾT Ở DA, NIÊM MẠC (BỆNH KAWASAKI)

Hội chứng u hạch bạch huyết ở da và niêm mạc là một bệnh hệ thống ở trẻ em. Bệnh được mô tả lần đầu tiên ở Nhật Bản trong những năm 1960, nhưng hiện nay gặp nhiều ở Mỹ. Bệnh hay gặp ở trẻ em từ 2 đến 9 tuổi. 50% các trường hợp xảy ra dưới 2 tuổi. Thỉnh thoảng có những trường hợp ở tuổi thanh niên.

Đặc điểm của bệnh là sốt $38^{o}3$ đến $40^{o}C$ trong vòng 1-2 tuần, điều trị kháng sinh không có tác dụng. Viêm kết mạc hai bên, môi khô, đỏ và nứt. Miệng và hầu có các ban lan tỏa. Lưỡi có hình ảnh "lưỡi dâu tây", hạch cổ sưng đau. Ngày thứ 3 và thứ 5, các ban đỏ ở tay chân xuất hiện. Tay chân có thể bị sưng do phù cứng. Đặc điểm của bệnh là trong tuần thứ hai các dát bắt đầu bong vảy, bắt đầu bong ở chỗ tiếp giáp móng và da ngón tay, chân. Điện tâm đồ xác định cơ tim bị tổn thương trong 50% các trường hợp. Chụp động mạch vành có thể thấy phình mạch và thay đổi bệnh lý giống như trong viêm nút quanh động mạch ở trẻ em (gặp 1-40% các trường hợp). Ở những trường hợp nặng có thể thấy nhồi máu cơ tim do huyết khối. Những xét nghiệm cận lâm sàng thường không bình thường, như tốc độ lắng máu tăng, nồng độ antistreptolysin O (ASO) bình thường, tăng protein C phản ứng, tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng mức độ phức hợp miễn dịch, và tăng gammaglobulin máu. Ở Mỹ, bệnh thường xuất hiện tạm thời và có tính chất dịch tễ học từng vùng. Trẻ em Châu Á có nguy cơ bị bệnh cao hơn so với trẻ em da trắng. Căn nguyên gây bệnh chưa được biết. Quan sát điều tra thời kỳ bệnh lan tràn, chưa phát hiện thấy sự lây lan từ người này sang người khác. Ổ lây, nguồn lây cũng chưa tìm thấy. Trong giai đoạn cấp tính điều trị bằng aspirin với liều 100mg/kg/ngày để đạt nồng độ salicylat 15 - 25mg/dL. Giai đoạn hết sốt, hạ liều và sử dụng thêm antithrombotic với liều 10mg/kg/ngày. Có thể sử dụng gammaglobumin liều cao tiêm tĩnh mạch (400mg/kg).

50. CHỨNG NGỨA LAN TỎA

Đối với một thầy thuốc đa khoa, ngứa là một vấn đề quan trọng trong việc chẩn đoán phân biệt các căn nguyên. Ngứa do nhiều yếu tố gây nên từ đơn giản như khô da cho tới nguyên nhân trầm trọng như u lympho, rối loạn nội tiết. Vì vậy, xác định nguyên nhân của nó cần phải có kinh nghiệm và hiểu biết cặn kẽ. Cần dựa trên các đặc điểm đặc hiệu để chẩn đoán bệnh. Ngứa trong bệnh tắc nghẽn đường mật khác với ngứa trong cường giáp hay u lympho. Ngoài ra phải dựa vào tiền sử, các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm để chẩn đoán.

Ngứa và đau là hai loại cảm giác khác nhau nhưng có chung đường dẫn truyền thần kinh. Những đầu mút thần kinh như các cơ quan thụ cảm. Cảm giác ngứa nằm ở lớp nhú của trung bì gần màng đáy. Không có trung tâm phụ trách cảm giác ngứa. Sự khác nhau về khả năng lan tràn của các chất hóa học trung gian ảnh hưởng tới các điểm ngoại vi và trung tâm cảm giác ngứa. Ngứa sẽ xuất hiện khi tiêm trong da các chất histamin, trypsin, proteases và muối mật. Prostaglandin E làm giảm ngưỡng kích thích gây ngứa của histamin và papain. Các peptid làm tê liệt thần kinh trung ương và cơ quan thụ cảm hình như có liên quan đến nhận cảm cảm giác ngứa. Thuốc làm liệt hệ hấp hydrochloid làm giảm ngứa trên thực nghiệm và lâm sàng. Điều này cho ta một suy nghĩ là làm thế nào để giảm đau mà cũng giảm ngứa.

Những bệnh nhân bị ngứa kết hợp với sự xuất hiện các sẩn, mụn nước trên da thường do một bệnh da nguyên phát. Bảng 50-1 nêu một vài rối loạn ở da gây ngứa. Những xét nghiệm đặc hiệu ở da đặc biệt là sinh thiết, thường giúp cho việc chẩn đoán. Bệnh nhân nếu bị ngứa mà chỉ có các vết xước hoặc sây sát trên da thì vấn đề chẩn đoán hơi khó khăn. Trước tiên phải khám kỹ, tìm những đặc điểm của các thương tổn nguyên phát (Bảng 50-1).

Từ những đặc điểm, tính chất của ngứa là tìm ra căn nguyên gây ngứa. Ngoài ra, cần phải xem xét tiền sử và các triệu chứng lâm sàng khác. Những xét nghiệm cơ bản cũng góp phần chẩn đoán như công thức máu, tốc độ máu lắng, đường máu, phân tích nước tiểu, thăm dò chức năng gan, thận, tuyến giáp, tìm trứng giun, ký sinh trùng trong phân... Những xét nghiệm bổ sung như điện di protein, X quang, một số test về tâm thần cũng có thể làm nếu thấy cần thiết.

Ngứa chưa rõ căn nguyên và nếu nghĩ tới do yếu tố tâm lý thì phải coi đó là chẩn đoán chưa thỏa đáng, và cần tiếp tục tìm hiểu để chẩn đoán được rõ ràng, chính xác.

Ngứa do tâm lý là một phản ứng đối với các stress. Đặc điểm của nó là ngứa dữ dội, bệnh nhân có cảm giác bứt rứt khó chịu. Vị trí của ngứa do nguyên nhân này thường ở da đầu và có thể có các cảm giác như dằng miệng hoặc rát bỏng lưỡi. Một số bệnh nhân bị ngứa do yếu tố tâm lý được coi là do một loại ký sinh trùng sống ở trên da, mà bản thân họ và thầy thuốc không nhìn thấy được. Vì vậy, họ cố gãi làm cho da loét trợt thì mới hết ngứa. Họ cho rằng như vậy mới đuổi được ký sinh trùng đó đi.

Ngứa do khô da là một tình trạng hay gặp ở người có tuổi. Đôi khi ngứa ở người già nhưng không có khô da, không do sang chấn về tâm lý hay một bệnh da, một bệnh toàn thể nào. Lúc đó người ta gọi là ngứa người già. Những trường hợp này, ngứa tăng lên khi bệnh nhân cởi quần áo đi ngủ. Và ngứa thường bắt đầu ở lưng rồi lan ra toàn cơ thể làm cho bệnh nhân mất ngủ.

Một nguyên nhân quan trọng nhưng khó phát hiện của ngứa (không có thương tổn trên da) là do dị ứng thuốc như aspirin, thuốc phiện và các chế phẩm của nó, quinin. Một vài loại thuốc gây ứ mật có thể gây ngứa như chlorpromazin.

Ngứa do chấy rận thường rất dữ dội, ảnh hưởng tới giấc ngủ của bệnh nhân. Đặc điểm của nó là xuất hiện các đường sước dài trên lưng. Có thể tìm thấy các côn trùng này ở quần áo, đặc biệt là ở đường chỉ khâu. Trong bệnh ghẻ, ngứa chủ yếu là buổi tối, lúc đi ngủ. Vị trí ngứa ở kẽ tay, háng, nách, kẽ mông. Bảng 50-2 nêu các loại ngứa không có thương tổn ở da.

Ngứa cũng có thể là dấu hiệu đầu tiên của xơ gan ứ mật và xuất hiện nhiều tháng trước khi có vàng da.

Ngứa có thể là dấu hiệu đầu tiên của u lympho và hiếm khi của carcinom. Ngứa có thể khởi phát đột ngột và dữ dội, thường bắt đầu ở gan tay, chân, và giảm đi khi dùng cholestyramin (xem chương 249).

Điều trị ngứa thường ít hiệu quả nên nguyên nhân không được chẩn đoán chính xác. Uống

cholestyramin và than hoạt có tác dụng tốt đối với ngứa do ứ mật. Ngứa do tăng ure đáp ứng rất tốt với tia cực tím (UV.B). Không có một thứ thuốc nào đặc hiệu để trị ngứa cả. Dung dịch bôi tại chỗ chứa 0,5% methol và 1% phenol có tác dụng giảm ngứa tạm thời. Làm giảm cảm giác tại chỗ bằng benzocain không tốt vì có thể gây dị ứng. Nếu bệnh nhân bị ngứa gây mất ngủ thì sử dụng thuốc ngủ hay thuốc an thần. Kháng histamin ít có tác dụng, trừ trường hợp ngứa do mày đay và đôi khi cũng có hiệu quả trong một vài căn nguyên khác. Nói chung, về mặt lâm sàng, cần phải nói rằng aspirin có tác dụng trong bất kỳ một chứng ngứa nguyên phát nào, song không được sử dụng thử. Phát hiện ra các thuốc chống ngứa vẫn còn là một thử thách quan trọng của y học.

Nói một cách khác, có thể cắt cơn đau bằng nhiều loại thuốc khác nhau, nhưng chưa có một thứ thuốc nào tác dụng tốt để chống ngứa cả.

Bảng 50-1. Ngứa trong các bệnh ngoài da

Nhiễm ký sinh trùng

- Ghẻ
- Chấy, rận
- Côn trùng đốt (bọ chét,, rệp)

Viêm da

- Viêm da dạng herpes
- Bọng nước dạng pemphigus
- Viêm da dị ứng
- Lichen phẳng
- Bệnh do tắc tuyến mồ hôi
- Chứng mề đay
- Chứng da vẽ nổi
- Tăng nhậy cảm đối với thuốc
- Viêm da do ánh nắng

Nhiễm khuẩn

- Thủy đậu
- Viêm chân lông
- Nấm da

U ác tính

- U sùi dạng nấm

Các loại khác: (tự phát)

- Ngứa vùng hậu môn - sinh dục
- U tế bào bón
- Bỏng do nắng
- Viêm da bong vảy
- Lichen xơ teo da.

Bảng 50-2. Ngứa do các căn nguyên khác (không có thương tổn da)

Rối loạn chuyển hóa nội tiết	U ác tính	Thuốc	Côn trùng	Bệnh thận	Bệnh máu	Bệnh gan	Yếu tố tâm lý	Các loại khác
Cường tuyến giáp Đái đường Hội chứng carcinoid	U lympho và bệnh bạch cầu Ung thư các tạng ở bụng U CNS U da cơ U xùi dạng nấm	Các chế phẩm thuốc phiện Sự tăng nhậy cảm với thuốc ở thời kỳ tiền lâm sàng	Chấy, rận Ghẻ Giun móc Giun chỉ Giun đũa Giun xoắn Một số bệnh từ thực vật lây cho người	Suy thận mạn	Hội chứng tăng hồng cầu Giảm sắt trong máu Paraprotein máu	Ứ mật (trong và ngoài gan) Ứ mật trong gan ở người có mang	Tạm thời: Sang chấn về tâm lý Dai dẳng: Ảo tưởng về ký sinh trùng Ngứa tâm lý Tổn thương thần kinh	Khô da Sản ngứa người già U tế bào bón Có thai

51. SẮC TỐ DA VÀ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA MELANIN

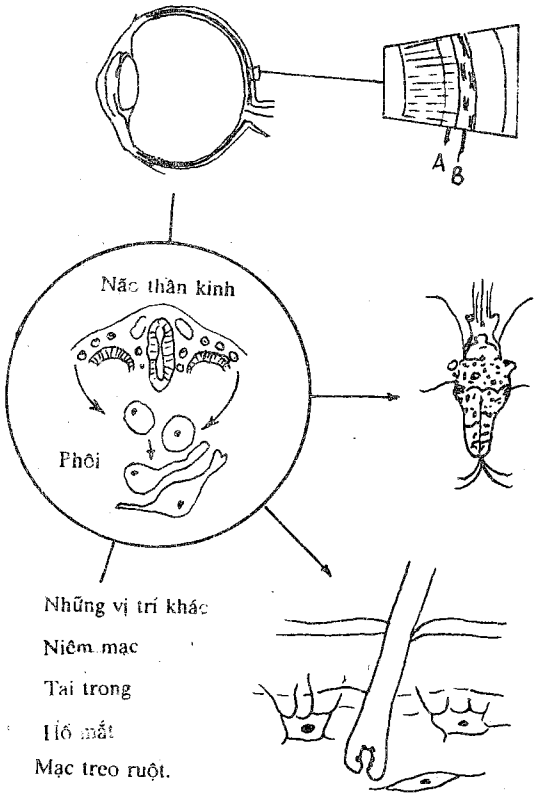
HỆ THỐNG TẾ BÀO TẠO HẮC TỐ

KHÁI NIỆM MELANIN

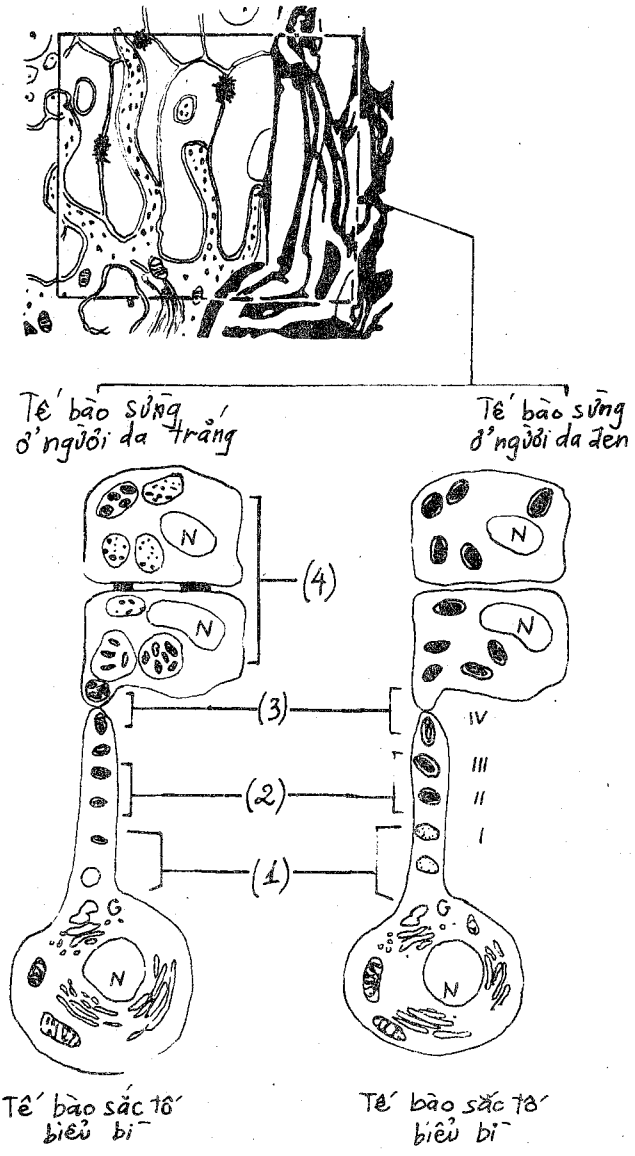
Bình thường ra sự khác nhau về màu sắc da ở người liên quan đến số lượng melanin, oxyhemoglobin, hemoglobin khử và caroten. Tuy nhiên melanin là sắc tố chủ yếu tạo nên màu sắc da, tóc và mắt. Melanin cũng được coi như một lá chắn dày làm giảm tác dụng có hại của tia cực tím đối với da, vì vậy, ngăn ngừa được các phản ứng viêm da do ánh nắng và những tác hại của quang hóa kéo dài, kể cả ung thư da.

Bắt nguồn từ chữ Hy Lạp "melas" có nghĩa là "đen", melanin là một polyme gắn với protein, được tạo nên bởi sự oxy hóa của tyroxin thành dihydroxy phenyl-alanin (DOPA) trong tế bào hắc tố do men tyroxinaza xúc tác. Tế bào hắc tố là những tế bào đặc biệt của biểu bì, hình đuôi gai, có nguồn gốc từ mào thần kinh. Cấu trúc của melanin chưa được biết. Những chất chứa melanin không hòa tan nên mọi cố gắng phân tích chúng thành những phần tử nhỏ để nghiên cứu đều không thu được kết quả. Tuy vậy, người ta đã biết melanin ở động vật có chứa indol mà thành phần cơ bản là indol 5-6 quinon. Ngược lại, melanin ở thực vật lại chứa catechol. Pheomelanin là sắc tố chứa sunphur màu vàng - nâu, hòa tan trong dung dịch kiềm loãng. Đặc điểm này khác với những chất chứa melanin (eumelanin). Pheomelanin chỉ có ở tóc và là sắc tố của những người tóc đỏ.

Màu sắc của da là do sự có mặt của melanin trong các tế bào sừng. Chúng là các tế bào thụ cảm của các tiểu thể chứa melanin do tế bào hắc tố sản xuất. Màu sắc da bình thường là do di truyền hay "thể tạng" (chẳng hạn như da vùng mông, do thói quen, không bao giờ tiếp xúc với ánh nắng cả); và cũng có thể do "tùy ý". Dó là hậu quả của rám nắng hoặc tăng sắc tố do hormon tuyến yên kích thích các tế bào sắc tố (MSH).



Hình 51-1. Nguồn gốc từ phôi thai, phân bố và sự phát triển của tế bào hắc tố ở người (Stanbary và cộng sự. Cơ sở chuyển hóa của các bệnh di truyền, 5th ed New York Mc Gran - Hill - 1983)

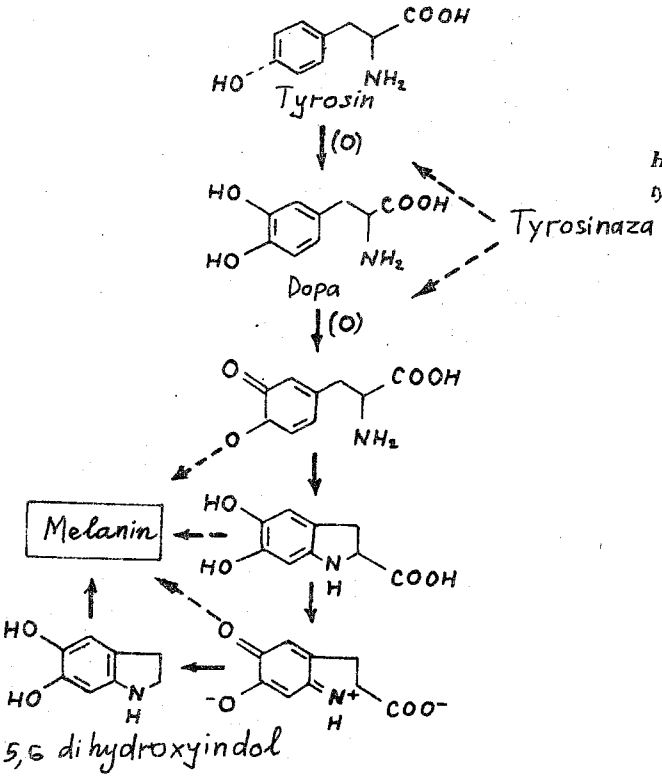


Hình 51-2. Đơn vị sắc tố của biểu bì. 4 quá trình sinh học hình thành sắc tố, sự khác nhau trong quá trình tạo và tập hợp sắc tố ở người da đen và da trắng. (1) Sự hình thành melanosom trong tế bào sắc tố; (2) Quá trình melanin hóa các melanosom; (3) Tiết các melanosom từ tế bào hắc tố; (4) Thoái hóa melanosom. Các melanosom bị thoái hóa trong các tiểu thể gống như lysosom (người da trắng), hoặc không bị thoái hóa rõ rệt (ở người da đen). Chú ý sự khác nhau về kích thước của các melanosom trong tế bào sừng ở người da đen và da trắng. Ở tế bào sừng của người da đen, các melanosom không tập hợp lại; ở người da trắng, nhiều melanosom tập hợp lại trong một tiểu thể có màng giới hạn giống như lysosom và melanosom, tồn tại ở dạng các mảnh vỡ. (G = BộGolgi; N = Nhân; I đến IV= 4 giai đoạn hình thành melanosom). Đơn vị sắc tố của biểu bì được thể hiện ở hình trên. Các tế bào sắc tố cung cấp melanosom tới một nhóm tế bào sừng.

SINH TỔNG HỢP MELANIN

Hệ thống tế bào hắc tố bao gồm những tế bào hắc tố nằm ở vùng ranh giới giữa trung bì và thượng bì, nang chân tóc, màng sắc tố mắt, tổ chức biểu mô vống mạc, tai trong và màng mềm của não tủy (Hình 51-1). Hệ thống tế bào hắc tố tương tự như hệ thống tế bào ưa crom, nhưng người ta chưa biết mối liên quan của chúng. Các tế bào ưa crom cũng có nguồn gốc từ mào thần kinh và cũng tổng hợp DOPA từ sự hydrat hóa tyrosin. Tuy nhiên, trong hệ thống tế bào ưa crom, men xúc tác không phải là tyrosinasa mà là tyrosin hydroxylasa, và DOPA được chuyển thành adrenochrom chứ không phải chuyển thành tyrosin melanin.

Những tế bào hắc tố nằm ở vùng giới hạn giữa trung bì và thượng bì là những tế bào hình đuôi gai được nối với các tế bào sừng. Mỗi tế bào hắc tố cung cấp sắc tố cho 36 tế bào sừng, tạo thành một đơn vị sắc tố của biểu bì (Hình 51-2). Đơn vị sắc tố này cho phép vận chuyển các tiểu thể chứa men tyrosinasa



Hình 51-3. Sinh tổng hợp melanin từ tyrosin

để sản xuất melanin, hay các melanosom tới các tế bào sừng. Melanosom là các tiểu thể có hình elip, tập trung nhiều ở vùng lưới nội mô và bộ máy Golgi. Chúng được hình thành như những cấu trúc hình tròn chưa có màu đen và sau đó thẫm màu hơn cùng với sự tăng lên của quá trình tạo sắc tố.

Tyrosin, men chủ yếu trong quá trình tạo melanin, gồm một nhóm lớn những men oxy hóa có chứa Cu^{++}, xúc tác quá trình oxy hóa của monohydroxy và odihydroxyphenol thành orthoquinon. Ở người và động vật có vú, tyrosinasa xúc tác cho quá trình hydrat hóa tiền chất melanin, chuyển tyrosin thành DOPA và dopaquinon (Hình 51-3). Tyrosinasa chỉ cần thiết cho bước đầu tiên trong quá trình tổng hợp tyrosin melanin. Đó là sự hydrat hóa tyrosin ở vị trí ortho. Một điều cần lưu ý là ion kẽm cũng xúc tác quá trình biến đổi dopachrom thành 5, 6 dihydroxyindol và những hạt melanin đó có chứa lượng ion kẽm rất cao. Gần đây người ta đã biết một vài yếu tố thúc đẩy hoặc ức chế quá trình tổng hợp melanin ngoài sự xúc tác của tyrosinasa.

Sinh học của sắc tố da

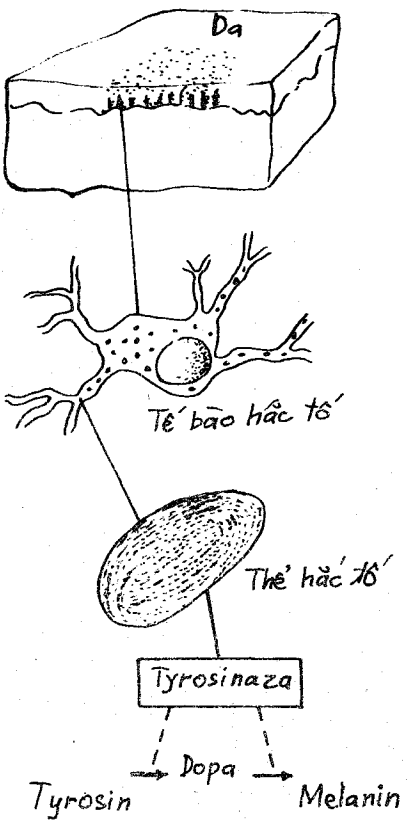
Về lâm sàng, sự nhiễm sắc tố ở da (Hình 51-4) là kết quả sự có mặt của melanin trong tế bào sừng. Đó là yếu tố chủ yếu quyết định màu sắc da. Mối liên quan giữa màu sắc da với vị trí melanin ở thượng bì đã được nghiên cứu bằng kính hiển vi ở những người da đen Châu Mỹ với nhiều mức độ khác nhau. Ở những người da sáng màu, có sự thay đổi rất lớn về cả số lượng và vị trí của melanin trong biểu bì: lắng đọng melanin chỉ ở lớp malpigi mà không ở lớp sừng. Thực tế ở hầu hết những người này chỉ thấy các hạt nhỏ melanin trong các tế bào sừng ở lớp cơ bản. Ở những người da nhiễm nhiều sắc tố, các hạt melanin có trong cả các tế bào sừng ở lớp cơ bản, tế bào malpigi và lớp sừng. Dựa trên cơ sở nghiên cứu rất nhiều màu da khác nhau những người da đen ở Châu Mỹ, người ta ước tính rằng có khoảng 3 tới 6 đôi "gen" liên quan đến mức độ màu da đen - trắng. Gen kiểm soát "màu da tùy ý" chưa được biết và nó liên quan rất nhiều đến mức độ của màu da "thể tạng". Qua nhiều nghiên cứu về màu da bình thường và những rối loạn sắc tố, người ta thấy sự tăng sắc tố như đã quan sát thấy trên lâm sàng. Không chỉ phụ thuộc vào tỷ lệ sản xuất melanosom, mà còn phụ thuộc vào số lượng melanosom được chuyển tới các tế bào sừng (Hình 51-2). Yếu tố khác

quyết định sự bình thường hay rối loạn sắc tố da là mức độ melanin hóa các melanosom của từng người.

Gần đây người ta thấy có 3 yếu tố chính liên quan đến quá trình nhiễm sắc tố bình thường hay không bình thường. Đó là:

- Sự tạo thành melanosom
- Melanin hóa các melanosom
- Sự bài tiết melanosom.

Tuy nhiên, trong một vài năm qua, người ta thấy yếu tố thứ 4 là sự tập hợp và thoái hóa melanosom, trong quá trình vận chuyển chúng tới các tế bào sừng cũng ảnh hưởng đến quá trình nhiễm sắc tố ở da.



Hình 51-4. Sự hình thành melanin của da

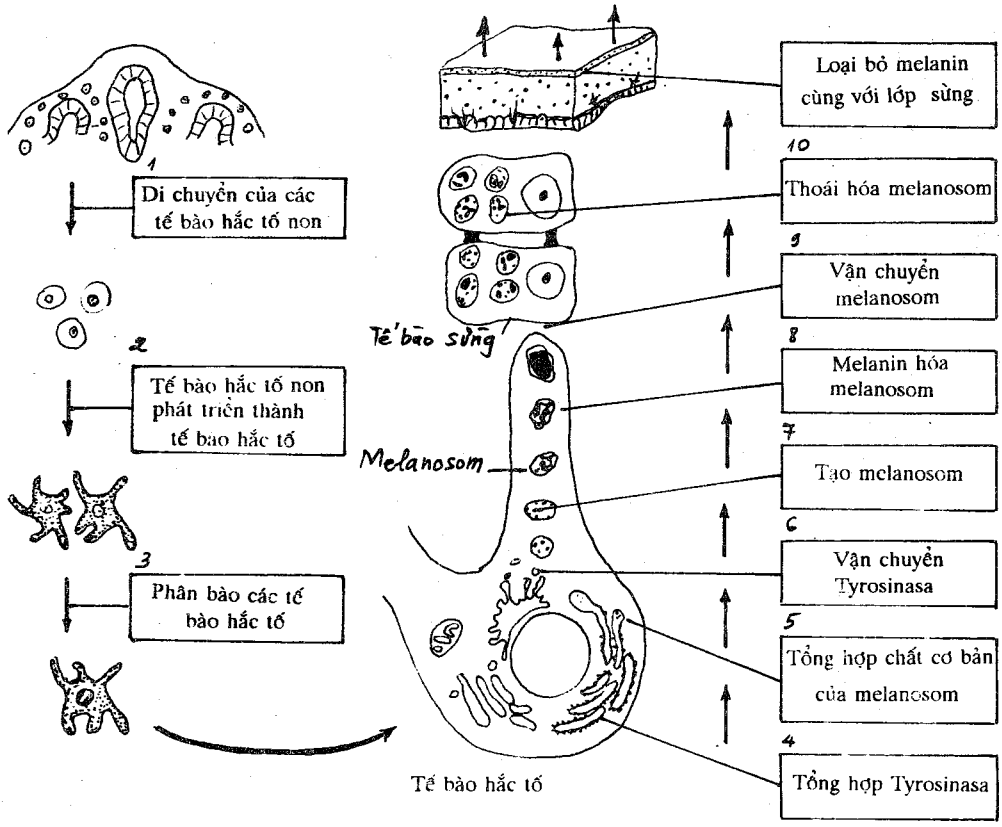
Melanosom trong tế bào hắc tố là những tiểu thể đơn, không có màng giới hạn, riêng biệt và không tập trung. Còn ở tế bào sừng các melanosom hoặc đơn lẻ, hoặc thành cụm. Những tiểu thể chứa melanosom giống như các tiểu thể trong đại thực bào mà chúng được xác định là lysosom. Ở tế bào sừng melanosom thoái hóa dần dần. Tuy nhiên, ở những người da đen melanosom vẫn nguyên vẹn ở trong các tế bào này. Quá trình chuyển hóa và nhiễm sắc tố được điều hòa bởi 3 yếu tố chính: gen, hormon và tia cực tím. Ba yếu tố này có thể hoạt động độc lập hay kết hợp với nhau. Thêm vào đó chalon (một hormon có tác dụng ức chế), và glycopeptid có ảnh hưởng đáng kể đến tạo và nhiễm sắc tố theo cơ chế điều khiển ngược âm tính và điều hòa hoạt động phân bào của tế bào sắc tố và tế bào sừng. Thực tế, tỷ lệ vận chuyển melanosom tới tế bào sừng có thể điều hòa sự tổng hợp melanosom. Chalon cũng có thể điều hòa hoạt động của adenylat cyclase và sự phân chia của tế bào sừng và tế bào sắc tố. Hormon kích thích tế bào sắc tố (MSH) hình như có ảnh hưởng trực tiếp đến adenylat cyclase, làm tăng AP vòng dẫn tới tăng tyrosinasa và do đó thúc đẩy sự tổng hợp melanosom.

Sự nhiễm melanin ở da liên quan đến 10 quá trình sinh học (Hình 51-5). Sự tập hợp và phân chia melanosom đóng vai trò nhỏ trong quá trình nhiễm sắc tố không bình thường ở người. Những hoạt động như vậy chỉ thấy ở trong các tế bào có tác dụng đặc biệt: melanophores có ở động vật không xương sống. Hoạt động này của melanosom được điều khiển bởi thần kinh và hormon ở các động vật này.

Ở người, melanin được tạo bởi các tế bào sắc tố làm thành một hàng rào chống lại những tác hại của tia cực tím và ánh sáng nhìn thấy. Melanin ở màng sắc tố và ở biểu mô võng mạc bảo vệ mắt khỏi bị hại bởi năng lượng của ánh sáng nhìn thấy, và các tia có bước sóng dài (UV.A). Melanin làm giảm sự truyền năng lượng của các tia UV.B và UV.A do đó bảo vệ được da.

Tác dụng bảo vệ này tốt hơn ở những vùng da hở, do có sự tăng quá trình sản xuất các chromoprotein (melanosom) và phân phối các tiểu thể này tới các tế bào thượng bì.

Ở những vùng da nhiễm sắc tố, các tế bào ở biểu bì và lớp sừng chứa vô số các melanosom. Melanosom chứa khoảng 30% melanin, do vậy có khả năng hấp thụ toàn bộ tia cực tím để bảo vệ da. Sự khu trú của các melanosom trong các tế bào có thể bảo vệ được ADN do làm giảm sự tác dụng của tia cực tím với ADN.



Hình 51-5. Hình thái học và con đường chuyển hóa của melanin ở thượng bì

Vai trò của melanin trong việc bảo vệ da đối với tác hại của tia cực tím đã được chấp nhận từ lâu. Những người da đen và những người Capca da đen rất ít nhậy cảm với tác dụng có hại của quang hóa so với những người Capca da trắng. Ung thư da gây nên do ánh sáng ở vùng da hở (mặt và tay) rất hiếm gặp ở người da đen sống trong vùng có nhiều tia UV.B. Mặt khác, những người da đen bị bạch tạng sống ở vùng này rất dễ bị ung thư da và xuất hiện dày sừng, ung thư da từ bé. Cuối cùng melanin có tác dụng bảo vệ da chống lại sự lão hóa da do những tác hại của môi trường xung quanh.

NHỮNG RỐI LOẠN HỆ THỐNG TẾ BÀO SẮC TỐ: BỆNH TĂNG VÀ GIẢM SẮC TỐ MELANIN

Rối loạn sắc tố đã được biết là có liên quan đến bệnh của các cơ quan khác (Bảng 51-1 và 51-2); chúng được phân chia làm hai loại: giảm sắc tố (giảm hay mất sắc tố ở thượng bì, leucodamie) hay tăng sắc tố (tăng melanin ở thượng bì hay trung bì). Bệnh giảm sắc tố nói chung là do sai sót một trong nhiều khâu trong quá trình hình thành melanin, chẳng hạn như sự vắng mặt của tế bào sắc tố, không tạo được các hạt melanin bình thường, hay thiếu sự vận chuyển các melanosom tới tế bào sừng. Bệnh tăng sắc tố được chia thành 2 loại: tăng sắc tố ở thượng bì (da có màu nâu), tăng sắc tố ở trung bì (da có màu xanh, xanh tím hay nâu), tăng sắc tố ở trung bì (da có màu xanh, xanh tím hay xám). Bệnh tăng sắc tố màu nâu (melanoderma) do tăng melanin ở thượng bì, do hậu quả của việc tăng cường hoạt động các tế bào sắc tố, tăng số lượng và kích thước của melanosom. Bệnh tăng sắc tố màu xanh xám là hiện tượng "xăm melanin". Đó là những tế bào sắc tố lạc chỗ, hay sự xuất hiện melanin trong các đại thực bào do tác dụng tyndall tạo nên màu xanh hay xám đặc biệt. Màu xám đen hay xanh của da có thể gặp trong bệnh da xám nâu, xăm mình, nhiễm thuốc (chlorpromazin, amiodaron, minocyclin) và sự tích tụ các chất lạ khác ở da.

Sự nhận biết về lâm sàng của bệnh giảm sắc tố và bệnh tăng sắc tố nói chung không khó. Nhưng khi giảm sắc tố nhẹ hay ở những bệnh nhân da trắng, hoặc da bệnh nhân không bị rám nắng, thì việc xác định giảm sắc tố rất khó. Trong những trường hợp này có thể dùng đèn Wood (chương 47) để giúp chẩn đoán. Nhưng ánh sáng của đèn này khó phân biệt vùng da tăng sắc tố và vùng da bình thường. Sự khác nhau giữa bệnh tăng sắc tố lan tỏa màu nâu (như bệnh Addison) với da bình thường hay giữa sự giảm sắc tố trong bệnh bạch tạng, và da bình thường có thể khó phân biệt, do màu sắc da khác nhau tùy từng người. Sự thay đổi màu sắc da có thể từ từ, ngay chính bệnh nhân cũng không nhận thấy. Mức độ của tăng sắc tố liên quan đến màu sắc cơ bản của da bệnh nhân. Sự khởi đầu bệnh Addison ở một bệnh nhân vùng Trung Đông (Ý, Pháp, Tây Ban Nha) làm cho da xám đen nhiều, trái lại, ở bệnh nhân da trắng thì chỉ hơi tăng sắc tố chút ít mà thôi.

Sự xuất hiện sắc tố ở niêm mạc và một số vùng đặc biệt nào đó như nách, nếp gan tay, thường dễ xác định, sự bất thường hơn là tăng sắc tố màu nâu lan tỏa.

NHỮNG RỐI LOẠN SẮC TỐ MELANIN DO DI TRUYỀN

Những bệnh nhân bị rối loạn sắc tố thường phàn nàn "da tôi bị đen" "tôi có rất nhiều nốt ruồi đen", "những nốt trắng" hay những "bớt bẩm sinh" (xem bảng 51-1). Ngoài ra có thể có những rối loạn khác như điếc, viêm mống mắt, sốc và sự thay đổi màu sắc da thường giống nhau. Tuy nhiên, các rối loạn sau đây được phân chia theo căn nguyên hơn là theo triệu chứng.

Bảng 51-1. Những biến đổi sắc tố như dấu hiệu chẩn đoán trong y học

Than phiền chủ yếu hoặc dấu hiệu xuất hiện	Biến đổi sắc tố	Bệnh	Biến đổi hệ thống
TĂNG SẮC TỐ NÂU TRONG BỆNH ADDISON			
"Da sẩm màu"	Tăng sắc tố màu nâu toàn thân	Bệnh Addison Nhiễm sắc tố huyết Khối u tiết ACTH Xơ cứng bì hệ thống (thời kỳ đầu) Bệnh da nhiễm porphyrin muộn	Thiểu năng thượng thận Xơ gan, đái tháo đường Khối u tuyến yên tiên phát. Ung thư di căn Khó nuốt; suy giảm chức năng phổi. Gan: tăng tích lũy sắt. Bệnh đái tháo đường (25%)
NỐT NÂU CÓ GIỚI HẠN			
"Đau bụng, vết chàm trên môi, ngón tay" Vết nâu ở khớp người" Vết xạm do đẻ, cao huyết áp; dậy thì sớm.	Các vết dát nhỏ. Nâu sẫm, có giới hạn (nhiều vết) Các vết dát như nâu sẫm có giới hạn Các vết dát hình dạng không rõ rệt màu nâu, nhu hoặc lớn (màu cà phê sữa) (ít hoặc nhiều)	Hội chứng Peutz - Jegher Hội chứng "LEOPARD" ("da báo").Bệnh xơ hóa thần kinh Von Recklinghausen Hội chứng Albright Hội chứng Watson Hội chứng nơ vi mất đàn hồi	Bệnh polip ruột non Điện tâm đồ bất thường Hẹp van động mạch phổi Bệnh xơ cứng thần kinh da và hệ thần kinh ngoại biên; Khối u ưa Crôm; Mắt; Umô thừa (nốt Lisch) Loạn sản xơ Dậy thì sớm Hẹp van động mạch phổi

VẾT DÁT MÀU TRẮNG CÓ GIỚI HẠN			
"Các vết trắng màu"	Các vết dát màu trắng. Phần lớn là rộng, có giới hạn (ít hoặc nhiều)	Bệnh bạch biến Giảm năng tuyến giáp. Nhiễm độc tuyến giáp Thiếu máu ác tính	Có dấu hiệu ở phổi.
"Cogiật" trì trệ tinh thần	Các vết dát bẩm sinh màu trắng, có giới hạn, nhỏ (1-3cm) (trên 3 vết)	Thiểu năng thượng thận Bệnh đái đường Bệnh sarcoid Bệnh phong Bệnh xơ cứng củ	Viêm màng mạch nho Da (vết dát vô căn) Bệnh lý thần kinh ngoại biên To gan, lách Trì trệ tinh thần Điện não đồ bất thường; Chụp cắt lớp (CT) bất thường Khối u cơ vân ở tim
"Rắc rối ở mắt"; điếc	Các vết dát màu trắng có giới hạn, các vết dát trắng giới hạn; bạc lông tóc sớm	Bệnh Vogt- Koyanagi-Harada	Viêm màng mạch nho Rối loạn thính giác
"Điếc"	Các vết dát trắng có chùm lông rộng, bẩm sinh, rộng có giới hạn	Hội chứng Waardenburg	Điếc thần kinh, tạp sắc

GIẢM SẮC TỐ TOÀN THỂ			
"Nhạy cảm với nắng" thị lực giảm	Giảm sắc tố ở da, tóc và mống mắt	Bệnh bạch tạng mắt - da thể lặn	Thị lực giảm, mống mắt trong suốt, rung giật nhãn cầu
"Nhạy cảm với nắng"; "Thuộc da"	Da loại I hoặc loại II	Bạch tạng nhẹ mắt - da thể trội	Mộng mắt trong suốt, nhìn bình thường, hiếm khi rung giật nhãn cầu

Bảng 51-2. Các rối loạn nhiễm sắc tố melanin ở người

Giảm sắc tố (bạch biến)	Tăng sắc tố (Sạm da)
Trắng	Nâu, xám. xám đen hoặc xanh lơ

CÁC YẾU TỐ DI TRUYỀN	
Da loang lổ c	Vết dát màu nâu cà phê hay vết tàn nhang trong bệnh xơ cứng thần kinh c
Hội chứng Waardenburg	Vết dát sắc tố trong loạn sản xơ đa xương (hội chứng Albright) c
Bệnh bạch biến c,d	Chấm tàn nhang c
Vết dát giảm sắc tố trong bệnh xơ não đa u c,d	Nốt ruồi son c
Bệnh bạch tạng thể da - mắt f,g	
Tyrozinaza-âm tính	

Tirozinaza-dương tính.
Dám đột biến vàng
Dỏ hung nâu
Hội chứng Hermansky-Pudlak
Hội chứng Chediak-Higashi
Hội chứng Cross-Mc Kusick-Green
Bệnh bạch tạng thể mắt c,g,h
Bạch tạng nhẹ thể da-mắt f,g,h
Giảm sắc tố kèm giảm miễn dịch
Phenylketon-niệu f,g,h
Hội chứng Fanconi h
Homocystin-niệu f ,h
Histidin-huyết f
Hội chứng lông xoăn Menkes h
Bạc tóc sớm h

Nốt ruồi son kèm loạn nhịp tim c
Nơ vi Becker
Nhiễm sắc tố thần kinh -da c
Bệnh khô da nhiễm sắc tố c
Chứng dày lớp gai đen
Hội chứng Fanconi
Nhiễm sắc tố bì (vết chàm Mông Cổ)

CÁC YẾU TỐ CHUYỂN HÓA

Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô f
Bệnh gan-nhân đậu (Bệnh Wilson) f
Loạn chuyển hóa porphyrin (thể bẩm sinh hồng cầu biến đổi và thể da muộn) i f
Bệnh Gaucher i
Bệnh Niemann-Pick i
Xơ gan mật i
Suy thận mạn tính

CÁC YẾU TỐ NỘI TIẾT

Giảm năng tuyến yên f
Bệnh Addison c
Cường năng tuyến giáp c

Khối u tiết ACTH và khối u tuyến yên tiết MSH và các khối u khác f
Điều trị bằng ACTH f
Có thai i
Bệnh Addison f
Sạm da (da đồi mồi) c,j

CÁC YẾU TỐ DINH DƯỠNG

Thiếu hoặc mất protein mạn tính h,k
Bệnh Kwashiokor
Bệnh thận hư
Viêm loét đại tràng chứng kém hấp thu
Thiếu vitamin B12 h

Bệnh thiếu vitamin PP i
Bệnh spru;
Thiếu vitamin B12;
Thiếu dinh dưỡng mạn tính c

CÁC YẾU TỐ HÓA HỌC VÀ DƯỢC LÝ

Monobenzylether hydroquinon c
Hydroquinon c,e

Nhiễm độc thạch tín g
Nhiễm busulfan f

Các loại hợp chất khác của catechol và phenol f	Các yếu tố hóa quang học (dùng bôi tại chỗ hay hệ thống) c
	5-fluorouracil, dùng liên tục f
Chloroquin và hydrochloroquin h	Cyclophosphamid f
Nhiễm thạch tín c	Mù tạt nitrogen, bôi tại chỗ e
Dùng Corticosteroid tại chỗ hoặc trong da c,e	Bleomycin
	Ban do thuốc
	Adriamycin
	BCNV

CÁC YẾU TỐ VẬT LÝ

Bỏng: nhiệt, tia cực tím, chiếu tia xạ c,l	Tia cực tím (cháy nắng) c
	Nhiễm xạ nhiệt c
Chấn thương c,l	Chiếu tia α, β,và γ c
	Chấn thương (như ngứa mạn tính) c

VIÊM NHIỄM VÀ NHIỄM TRÙNG

Bệnh sarcoid c,e	Nhiễm sắc tố sau viêm (ngoại ban, ban do thuốc) c
Pintà c	Liken phẳng c
Ghẻ cóc c	Bệnh luput ban đỏ dạng đĩa c
Bệnh phong c,e	Liken mạn tính đơn thuần e
Lang ben c,e	Viêm da dị ứng i
Sau kala-azar c	Bệnh vảy nến c
Viêm da do chàm c,e	Lang ben c
Bệnh vảy nến e	Pinta ở vùng hở b,c
Bệnh luput ban đỏ dạng đĩa e	
Bạch biến Vagabond c	
Giảm sắc tố các loại sau viêm c,e	

TÂN SẢN

Bạch biến trung tâm (kể cả nơ vi quầng)	Khối u hắc tố ác tính c,m
Bạch biến dạng giảm sắc tố c, kết hợp khối u hắc tố	Bệnh u tế bào bón (mày đay nhiễm sắc tố) c
	Chứng dầy lớp gai đen kèm theo Adenocarinoma và lymphoma c
	Nhiễm sắc tố da màu xám đen kèm di căn u hắc tố và melanogen - niệu f

CÁC YẾU TỐ KHÁC

Hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada c	Xơ cứng bì hệ thống f
Xơ cứng bì có gới hạn hoặc lan tràn c	Thiểu năng gan mạn tính f
Bạc tóc h	Hội chứng Whipple f
Hói từng vùng n	Nốt ruồi son lão hóa ("vết gan") c
Hội chứng Horner, bẩm sinh hay mắc phải g	Hội chứng Cronkhite-Canada c
Giảm sắc tố hình giọt vô căn	Hội chứng bài thơ

a - Gồm rối loạn nhiễm sắc tố hoặc các tình trạng kết hợp với nó

b - Màu xám, xám đen hay xanh lơ là hậu quả của sự có mặt các tế bào hắc tố biểu bì hay nhiễm melanin trong biểu bì.

c - Biến đổi sắc tố có giới hạn

d - Mất hoàn toàn sắc tố ở da và lông tóc có thể xảy ra

e - Thường là mất sắc tố một phần (giảm sắc tố) khi soi bằng đèn Wood vùng tổn thương không bị mất sắc tố hoàn toàn như trong bạch biến

f - Biến đổi sắc tố lan tỏa, không giới hạn và không có đường viền rõ rệt

g - Giảm sắc tố ở mống mắt

h - Giảm sắc tố ở lông tóc

i - Biến đổi sắc tố có thể lan tỏa hay giới hạn

J - Vô căn hay do các yếu tố progesteron

k - Lông tóc xám hay hơi đỏ

l - Có mất tế bào hắc tố

m - Vùng da nâu có thể lẫn với vùng biến màu xám đen hay xanh lơ

n - Tóc trở nên trắng bạc

1. Bạch tạng ở da - mắt

Là bệnh di truyền lặn, biểu hiện giảm sắc tố đồng đều da và tóc bẩm sinh. Bạch tạng ở da đơn thuần chưa được báo cáo, nhưng bạch tạng ở mắt với một ít thương tổn (hoặc không có) ở da đã được ghi nhận. Tổn thương là những đám da giảm sắc tố hay mất hẳn sắc tố, tóc bạc, sợ ánh sáng, giật nhãn cầu, giảm sắc tố đáy mắt, mống mắt trong suốt. Bệnh được chia làm hai loại, loại có và loại không có tyrosinasa trong chân tóc (test nuôi cấy hành tóc). Ở những người bình thường, khi cấy hành tóc vào môi trường có tyrosin thì nó trở nên đen "test dương tính). Còn bệnh nhân bị bệnh bạch tạng da mắt, một số có kết quả dương tính như người bình thường, ngược lại một số bệnh nhân, "test" lại âm tính (chân tóc vẫn trắng sau khi nuôi cấy với tyrosin). Hai loại này được quyết định bởi các gen khác nhau. trong bệnh bạch tạng da mắt vẫn có tế bào sắc tố nhưng sự hình thành melanosom bị gián đoạn ở giai đoạn sớm nên chỉ có một ít melanosom trưởng thành xuất hiện trong da, tóc. Người bệnh mặc dù có tyrosinasa nhưng chức năng bị giảm và tyrosin không thể chuyển thành DOPA được. Biểu hiện bạch tạng ở da - mắt còn gặp trong hội chứng Hermansky-Pudlak (xuất huyết địa tạng thứ phát do tiểu cầu giảm độ tập trung) và hội chứng Chedisk Higashi (nhiễm khuẩn tái phát, xuất huyết, rối loạn thần kinh, chết sớm do u lympho).

Hậu quả của bệnh bạch tạng ở da - mắt là giảm thị lực, không chịu được ánh sáng mặt trời. Sự nhạy cảm của người bệnh đối với tia cực tím hay gây ung thư da vùng tiếp xúc với ánh sáng. gần như toàn bộ bệnh nhân ở vùng nhiệt đới thường biểu hiện sự sừng hóa do tác dụng của ánh sáng, hoặc ung thư da ở tuổi 30. Vì vậy, đối với họ cần có màng chắn và tránh tiếp xúc không cần thiết với ánh sáng mặt trời (xem chương 52).

2. Hội chứng giảm sắc tố lan tỏa bẩm sinh kết hợp với giảm miễn dịch, gan lách to, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm chức năng tế bào lympho T giúp đỡ cũng được mô tả.

3. Phenyl-keton niệu

Là bệnh di truyền lặn. Chuyển hóa phenylalanin thành tyrosin bị ức chế đơn thuần.

Biểu hiện của bệnh là giảm sắc tố da, tóc và mống mắt. Tóc có màu vàng hay nâu nâu đen chỉ nhận biết khi so sánh với anh chị em ruột không bị bệnh. Những tế bào sắc tố bình thường nhưng thiếu sự bổ sung các melanosom. Phenylalanin tăng trong huyết thanh và dịch ngoài tế bào có tác dụng như một yếu tố ức chế cạnh tranh với tyrosinasa ngăn chặn quá trình tổng hợp melanin.

4. Bạch biến

Là tình trạng giảm sắc tố da khu trú tự phát và mắc

phải. Bệnh có tính chất gia đình, khoảng 30%. Biểu hiện của bệnh là xuất hiện các đát trắng (Bảng 51-3). Bệnh có thể khu trú (một hay nhiều tổn thương) hay lan tỏa, đôi khi quá rộng, hầu như toàn bộ da bị trắng. Vị trí hay gặp là ở mặt duỗi đầu các xương (khuỷu, gối), các khớp nhỏ ở tay, quanh mắt, miệng, thắt lưng, nách, mặt trước cổ tay, bộ phận sinh dục, lòng bàn tay, bàn chân cũng thường có tổn thương. Trường hợp điển hình tổn thương lan rộng dần ra xung quanh và xuất hiện những tổn thương mới. Trên 30% trường hợp tổn thương khu trú có thể khỏi tự nhiên, đặc biệt vùng tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Lông trên tổn thương cũng trắng. Song có thể đen bình thường. Hầu hết những bệnh nhân bị bệnh đều khỏe mạnh, mặc dù có các bệnh khác kết hợp như bệnh tuyến giáp, đái tháo đường, bệnh Addison, thiếu máu, giảm sản tủy. Bệnh tuyến giáp: giảm chức năng giáp, viêm tuyến giáp, cường giáp, bướu cổ không nhiễm độc... có thể là một rối loạn cùng xảy ra với bệnh bạch biến ở những bệnh nhân trên 50 tuổi, đặc biệt là hiện tượng thiểu năng. Những rối loạn đa nội tiết cùng với cường năng giáp, giảm chức năng cận giáp trạng, bệnh Addison, nhiễm candida kinh diễn ở da và niêm mạc, rụng tóc từng vùng cũng đã được mô tả. Viêm mống mắt có thể gặp trong 10% bệnh nhân bị bạch biến. Sinh bệnh học của bạch biến chưa được biết. Theo thuyết cổ điển thì có sự phá hủy tế bào sắc tố do các tế bào lympho, hay do các tiền chất melanin bị nhiễm độc. Kháng thể chống lại các tế bào sắc tố cũng được báo cáo.

Bảng 51-3. Các bệnh lý kết hợp với bạch biến có giới hạn thể giảm sắc tố

Bệnh lý kèm theo
DI TRUYỀN
Bạch biếm kèm hoặc không
Cường năng /giảm năng tuyến giáp
Bệnh đái tháo đường
Bệnh Addison
Bệnh thiếu máu ác tính
Cường năng tuyến cận giáp
Hội chứng nấm candida da - niên mạc mạn tính
Da loang lổ
Hội chứng Waardenburg
Bệnh xơ não đa u
Thất điều - giãn mao mạch
TIẾP XÚC VỚI HÓA CHẤT
Chất diệt vi sinh vật khí hậu sinh học (O-Syl phebocid,,,)
Monobenzylether hydroquinon
Monomethylether hydroquinon
TÂN SẢN
Khối u hắc tố ác tính (ở chỗ thoái triển)
Nơ vi tế bào hắc tố (nơ vi quầng)
NHIỄM TRÙNG
Bệnh phong
Pinta
Lang ben
VÔ CĂN
Hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada
Sau viêm: viêm da dị ứng, bệnh vẩy nến
Bệnh sarcoid
Xơ cứng bì

Nghiên cứu dưới kính hiển vi điện tử thấy rằng, ở tổn thương bạch biến không có các tế bào sắc tố, nhưng ở vùng ranh giới thương tổn và da lành, các tế bào này giảm. Các tế bào sừng bất thường (có hốc) cũng được phát hiện bằng kính hiển vi điện tử ở thương tổn tiềm tàng (chưa biểu hiện lâm sàng) trong bệnh bạch biến tự phát.

Có thể nói rằng, bạch biến là một dấu hiệu của bệnh đa hệ thống, đồng thời là một vấn đề xã hội đối với người da nâu và đen. Vì vậy, không bao giờ được coi nó là một vấn đề thẩm mỹ đơn thuần, mà phải xem xét các bệnh như: tiền lâm sàng của bệnh tuyến giáp, bệnh Addison, thiếu máu giảm sản tủy, bệnh của các tuyến nội tiết khác. Những bệnh nhân da màu, vì vậy cần phải được các bác sĩ da liễu khám hội chẩn để phát hiện và điều trị các bệnh này. Còn những bệnh nhân da trắng, thường có thể "học cách làm quen, sống với bệnh của mình" mà không chấp nhận điều trị.

Các phương pháp điều trị bạch biến bao gồm: dùng chất chắn nắng, kem mỹ phẩm, trả lại sắc tố hoặc

làm mất sắc tố. Hơn một nửa số bệnh nhân được điều trị bằng P.U.V.A (Psoralen và U.V.A); U.V.A là ánh nắng mặt trời hay nguồn nhân tạo (xem chương 52), sắc tố da xuất hiện đáng kể, đặc biệt là ở vùng mặt, cổ và thân mình, tay, cẳng chân. Tuy nhiên, ở một vài bệnh nhân có tuổi, thương tổn lan rộng, có thể bôi kem monobenzylether (benoquin) nhằm làm mất sắc tố của những vùng da không bị bệnh còn lại. Đây là một phương pháp tốt, thuận tiện. Những bệnh nhân này trông có vẻ bình thường, nhưng vẫn phải dùng phương pháp chắn nắng hàng ngày.

5. Piebaldism. Là một bệnh mất sắc tố ổn định, bẩm sinh, di truyền trội. Các thương tổn giống bạch biến, trừ khi chúng khu trú ở những vùng đặc biệt. Những thương tổn trong bệnh này không lan rộng ra xung quanh, hay không mất đi. Vị trí của nó là tứ chi và mặt trước lồng ngực. Một chùm tóc trắng trước trán là đặc điểm điển hình của bệnh. Mắt không bị ảnh hưởng và sức khỏe bệnh nhân vẫn bình thường.

6. Tuberous sclerosis. Là một bệnh di truyền trội. Biểu hiện các dát trắng, bẩm sinh, giới hạn rõ trong 96% các trường hợp. Ngoài ra còn có các biểu hiện như ngất, chậm phát triển tinh thần trí tuệ, u nang tuyến bã (xuất hiện lúc 4 tuổi). Các dát trắng khu trú đặc biệt ở thân mình hoặc vùng mông, số lượng từ 3 đến 100. Hình thể điển hình của các dát này là hình "bầu dục", "hình mác đa giác", hình "dấu ấn ngón tay". Một đặc điểm đặc trưng nhất, tuy nhiên không phải là thường gặp là các dát "hành mác" Hoặc hình "lá úa" ở các ngọn núi ở Mỹ, kích thước chiều dài nhất không quá 3cm và có màu trắng nhờ nhờ. Các dát có khuynh hướng chuyển vào thân mình, nách, tứ chi. Kích thước và màu sắc của các thương tổn này không thay tổi theo thời gian. Các tế bào sắc tố giảm, số lượng melanosom nhỏ là hình ảnh tổ chức học của các dát. Một bệnh nhân có hơn hoặc 3 thương tổn như trên, phải nghĩ tới tuberous sclerosis. Sử dụng đèn Wood để tìm các thương tổn.

Tất cả những người có biểu hiện ngất, chậm phát triển tinh thần, phải phát hiện các dát trắng bằng đèn Wood để loại trừ bệnh này. Khám bệnh nhân và anh em ruột của họ bằng CT scans hoặc phương pháp cộng hưởng từ tính (MRI) là cần thiết để phát hiện vị trí kích thước hình dáng của các nốt calci hóa trong tâm thất. MRI cũng rất thuận lợi trong việc chẩn đoán các u cứng.

7. U xơ thần kinh hay bệnh Recklinghausen. Là một bệnh di truyền trội, xuất hiện chủ yếu từ năm 3 tuổi. Thương tổn khu trú ở thân mình, chi. Đó là các dát màu nâu, hơi vàng hay màu cà phê sữa, kích thước từ 1 - 15cm. Có thể có các chấm sắc tố. Thường có một vài hay nhiều u da tròn, hình nón hay có cuống, màu sắc da trên u bình thường. Các u này xuất hiện từ đầu hay 10 năm sau.

Ở người lớn, sự xuất hiện 6 hay nhiều dát màu cà phê sữa, hình trứng, tăng sắc tố đồng nhất, kích thước lớn hơn 1,5 cm (trên 5 thương tổn, lớn hơn 0,5cm ở trẻ em) là đặc điểm của bệnh này, thậm chí không có yếu tố gia đình. Những cục lisch (u mô nhiễm sắc của mống mắt được phát hiện bằng chụp cắt lớp) ở bệnh nhân trên 6 tuổi, được coi là bệnh u xơ thần kinh. Những thương tổn này không gặp trong hội chứng Albright hoặc u xơ thần kinh hai bên. Tuy nhiên trên 3 - 4 tổn thương dát như trên ở một bên mông hay cổ rất ít gặp trong hội chứng này. Một dát lớn đơn độc màu cà phê sữa không có khả năng phân biệt với dát trong hội chứng Albright (polyostoric fibrous dysplasia). Nhưng có thể sử dụng kính hiển vi thông thường để phát hiện các hạt melanosom trong thượng bì của bệnh u xơ thần kinh. Nhưng các hạt melanin này thường không thấy trong hội chứng Albright hay những dát cà phê sữa trong 10% người bình thường.

8. Hội chứng Moynahan (hay hội chứng "da báo")

Là một bệnh di truyền trội, biểu hiện là các nốt ruồi lan tỏa (nhiều, lan tỏa, nhỏ, màu tối, giới hạn rõ), thường kết hợp với rối loạn điện não đồ. Thể đầy đủ gồm các triệu chứng: nốt ruồi, điện não đồ không bình thường, 2 mắt quá xa nhau, hẹp phổi, bộ phận sinh dục không bình thường, chậm phát triển, điếc.

9. Hội chứng Peutz - Jeghers

Là một rối loạn di truyền trội, biểu hiện là các dát tăng sắc tố màu nâu hay xanh, vị trí ở môi, niêm mạc miệng. Cùng với những thương tổn ở trên da tương tự như ở niêm mạc, còn có polyp ở dạ dày, ruột. Dát trên da (nếu không có tổn thương ở niêm mạc) có thể mất ở tuổi trưởng thành. Bệnh này được đề cập đến ở chương 239.

YẾU TỐ CHUYỂN HÓA

Tăng sắc tố màu nâu lan tỏa là biểu hiện của *bệnh hemacroma, porphyrin da chậm* và *porphyrin lốm đốm.* Tăng sắc tố trong bệnh hemacroma có thể có

màu nâu xám hay màu nâu và khó phân biệt với bệnh Addison. Chẩn đoán hemacroma có thể dựa trên sinh thiết da có lắng đọng hemosiderin ở các tuyến mồ hôi, và đồng thời cũng ứ đọng melanin.Porphyrin da chậm có thể chẩn đoán dựa trên biểu hiện lâm sàng là các mụn nước, bọng nước, teo da, xơ da ở vùng mặt duỗi cổ tay. Xét nghiệm nước tiểu phát huỳnh quang màu đỏ do bị acid hóa và tăng uroporphyrin (tỷ lệ uroporphyrin so với coproporphyrin thường là 3:1). Những rối loạn tương tự cũng gặp trong porphyrin lốm đốm (protoporphyrin tăng cao). Hai bệnh này có các thương tổn da giống nhau, song cần phải phân biệt vì chúng đáp ứng với điều trị và liên quan đến các vấn đề y học hoàn toàn khác nhau. Xơ gan ứ mật tiên phát có thể liên quan tới tăng sắc tố ở vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Suy thận mạn cũng có thể kết hợp với tăng sắc tố lan tỏa.

YẾU TỐ DINH DƯỠNG

Trong *suy dinh dưỡng trường diễn*, nói chung có thể gặp các dát mầu nâu bẩn, đặc biệt ở thân mình. Ở bệnh nhân có suy dinh dưỡng chọn lọc như giảm protein trong *bệnh Kwashiorkor,* giảm protein trong *viêm cầu thận mạn, viêm đại tràng mạn, hội chứng giảm hấp thụ,* đôi khi sắc tố ở tóc bị phân tán nên có màu đỏ nâu, thậm chí màu xám. Trong các bệnh suy dinh dưỡng chọn lọc khác như bệnh spru có thể có các dát màu nâu ở khắp cơ thể. tuy nhiên, trong *bệnh pellagra,* tăng sắc tố xảy ra ở vùng da hở hay ở nơi hay bị chấn thương. Ở bệnh nhân *thiếu vitamin B12* tóc có màu nâu xám và tăng sắc tố rõ rệt ở hầu hết các khớp nhỏ của bàn tay.

YẾU TỐ NỘI TIẾT

Tăng sắc tố màu nâu lan tỏa là biểu hiện của suy tuyến thượng thận tiên phát (bệnh Addison). Đó là hiện tượng tăng sắc tố ở một số vùng da nhất định như vùng tỳ đè, (xương sống, khớp ngón tay, khuỷu tay và đầu gối) và ở nếp gấp của cơ thể, đường chỉ tay, niêm mạc lợi. Những thương tổn tương tự rất hay gặp sau cắt bỏ tuyến thượng thận ở bệnh nhân bị bệnh Cushing. Những bệnh nhân này cũng thường có những dấu hiệu và triệu chứng của u tuyến yên. Tăng sắc tố trong suy thượng thận cũng được thấy ở bệnh nhân bị u tụy và u phổi. Kết quả của sự tăng sắc tố trong các bệnh trên là do quá sản hormon kích thích tế bào sắc tố (MSH) và ACTH. Người ta thấy rằng, sự tăng α - MSH đóng vai trò chủ yếu trong việc tăng sắc tố trong bệnh Addison. Sự tăng MSH và ACTH là kết quả của sự giảm sản xuất cortisol của tuyến thượng thận. Sự tăng sắc tố kiểu Addison có thể xảy ra ở những ngời cắt tuyến thượng thận, uống ACTH và α - MSH quá nhiều. α - MSH là một chuỗi polypeptid đơn gồm 13 acid amin và giống với phần nối tiếp đoạn cuối của ACTH, trừ acetyl hóa phần serin sau cùng.

Những bằng chứng gần đây đã xác định rằng, các hormon polypeptid được sản xuất do sự phân tách các polypetid lớn. Ở động vật có vú, MSH gây tăng sắc tố da một cách có ý nghĩa sau 24 giờ dùng thuốc. Các tế bào sắc tố ở các động vật này nhạy cảm duy nhất với α - MSH. Và chúng có các thụ cảm với α - MSH trên màng tế bào, từ đó kích thích các men adenylat cyclase, làm tăng quá trình tổng hợp AMP vòng trong tế bào. Tám giờ sau khi dùng MSH, hoạt động của tyrosin tăng và 16 giờ sau... melanin được tổng hợp tăng lên. Những phát hiện gần đây gợi ý rằng, dùng AMP vòng là chất trung gian trong quá trình tác dụng của MSH. Bằng chứng này được chứng minh bởi thực tế tăng AMP vòng ngay sau khi dùng MSH. Melasma hay "mặt nạ ở người có thai" gặp ở phụ nữ có mang, hoặc uống thuốc tránh thai và có thể ở một vài người bình thường. Bệnh biểu hiện do sự tăng sắc tố màu nâu ở thượng bì (nếu cả ở trung bì thì có màu xám). Vị trí ở trán, cằm, môi trên và 2 má. Ở những bệnh nhân này, lượng MSH bình thường trong máu. Tăng sắc tố kiểu này cũng có thể gặp ở người uống phenytoin hay mesantoin. Điều trị bằng bôi các thuốc làm mất sắc tố kết hợp với che chắn có tác dụng ở 50% bệnh nhân.

YẾU TỐ HÓA HỌC

Tiếp xúc hay sử dụng nhiều hóa chất, đặc biệt là dẫn chất có gốc phenol, có thể làm mất sắc tố da. Bôi hydroquinon làm giảm sắc tố tạm thời, vì vậy, thuốc này có thể dùng để điều trị melasma. Monobenzylether của hydroquinon có thể gây mất sắc tố kiểu bạch biến vĩnh viễn, thậm chí cả ở những vùng xa nơi tiếp xúc với thuốc. Vì vậy, nó chỉ được sử dụng dùng để làm mất sắc tố của vùng da bình thường ở bệnh nhân bạch biến lan tỏa. Tăng sắc tố kiểu Addison có thể thấy ở bệnh nhân điều trị bằng busulfan, hoặc sau khi dùng xyclophosphamid và mù tạc nitơ. Những hóa chất hóa trị 3 như asen có thể gây tăng sắc tố kiểu Addison lan tỏa, hay những

đám giảm sắc tố rải rác và những điểm dày sừng lòng bàn tay, bàn chân. Những đám tổn thương xanh xám không phải nhiễm sắc tố xuất hiện khi dùng chlopromazin, minocyclin và amiodaron với liều cao trong một thời gian dài.

YẾU TỐ LÝ HỌC

Chấn thương cơ học, hay bỏng do nóng, do tia U.V, tia α, tia β., γ... có thể làm tăng hoặc giảm sắc tố ở da. Tác dụng của những yếu tố lý học đối với sắc tố da được quyết định bởi cường độ, thời gian tiếp xúc và nó chỉ giới hạn ở chỗ tổn thương. Sự giảm sắc tố là do kết quả sự phá hủy các tế bào sắc tố.

YẾU TỐ VIÊM VÀ NHIỄM KHUẨN

Các quá trình sinh sản ở thượng bì có thể liên quan đến rối loạn sắc tố tại chỗ da bị bệnh. Đó là sự tăng sắc tố sau viêm (màu xanh xám, màu nâu hay phối hợp) và sự giảm sắc tố sau bệnh lupus ban đỏ, chàm, vẩy nến, lichen phẳng, dị ứng thuốc, pemphigus, hay bệnh do virus... Thông thường sự tăng sắc tố này tự nhiên biến mất trong một vài tháng. Tăng sắc tố ở trung bì thường mất chậm hơn. Những quầng sáng quanh tổn thương vẩy nến là kết quả cả sự tổng hợp không bình thường prostaglandin, chứ không phải là do rối loạn chuyển hóa melanin.

Lang ben. Là một dát trắng thay đổi màu sắc, có vẩy, giới hạn rõ, tập trung ở ngực, mặt. bệnh hay gặp ở người trẻ tuổi và do pityrosporum orbiculare gây nên. Loại nấm này chứa men tạo acid azelaic, là một độc tố đối với tế bào sắc tố, vì vậy, làm giảm sắc tố. Dưới tác dụng của ánh sáng mặt trời sắc tố da sẽ hồi phục sau khi điều trị thích hợp bằng kháng sinh chống nấm.

Phong thể củ (T) và thể u (L). Có những mảng hoặc sẩn mất sắc tố và tê. Khác với bạch biến, nó hơi trắng, bờ rõ trong phong củ và không rõ trong phong u.

CÁC U Ở DA

Rối loạn sắc tố melanin thường hiếm gặp trong các bệnh u da. Giảm sắc tố có thể thấy ở quanh các nốt ruồi lành tính, hay xung quanh các u sắc tố ác tính (nguyên phát hay di căn). Những dát trắng giống bạch biến cũng có thể thấy ở vùng xa các u sắc tố. Trong leukoderma acquisitum centrifugum (LAC) có dát trắng bao xung quanh một dát đen ở giữa. LAC hay gặp nhất xung quanh nốt ruồi nerocellular. Những thương tổn như vậy gặp ở những người bình thường, nhưng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân bị u sắc tố (tiên phát hay di căn). Quầng giảm sắc tố xung quanh u ác tính thường lệch tâm, nhưng tròn đều xung quanh thương tổn lành tính. Mycosis fongoides là bệnh u tế bào lympho T ở da, có thể thấy các dát mất sắc tố kiểu bạch biến. Các thương tổn khác như u mảng, xuất hiện sau nhiều năm. Hội chứng Vogt - Koyanagi - Harada đã được báo cáo là xuất hiện sau điều trị u sắc tố bằng BCG. Trong giai đoạn cuối của u sắc tố ác tính, có thể xuất hiện các tổn thương tăng sắc tố màu xanh và dẫn chất liên hợp của 5 - 6 dihydroxyindol bài tiết rất nhiều trong nước tiểu. Trong quá trình chuyển hóa từ tyrosi thành melanin (hìh 51-3) chất này có thể được oxy hóa thành melanin mà không cần men tyrosin. Vì vậy melanin có thể được tổng hợp bất kỳ ở đâu, nếu ở đó có phản ứng oxy hóa xảy ra. Sự tăng sắc tố đen lan tỏa có thể thấy trong màng bụng, gan, tim và cả da ở các bệnh nhân u sắc tố ác tính giai đoạn cuối. Sắc tố màu nâu trong các tế bào thực bào ở da xuất hiện thành màu xanh, vì có hiện tượng ánh sáng Tyndall rải rác.

Bệnh gai đen (Acanthosis nigricans). Đặc trưng bởi các dát màu nâu, mịn như nhung. Vị trí thường ở nách và có thể ở những vùng khác. Bệnh thường kết hợp với ung thư biểu mô, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến ở đường tiêu hóa. Acanthosis nigricans có thể bẩm sinh hoặc lành tính và kết hợp với đái tháo đường, bệnh Cushing, bệnh Addison, u tuyến yên và các rối loạn khác.

Mày đay sắc tố. Đặc trưng bởi nhiều dát, sẩn hình tròn hay hình bầu dục, màu vàng nâu tới nâu đỏ. Sắc tố ở thượng bì tăng do tập trung quá mức các tế bào bón. Chà xát mạnh lên thương tổn sẽ tạo thành những mảng mày đay (dấu hiệu Darier). Ở trẻ em tổn thương da có thể xuất hiện sớm và mất một cách tự nhiên trong vòng vài năm. Bệnh lành tính, nhưng triệu chứng rầm rộ: ngứa, mày đay xảy ra ở 30% bệnh nhân, dưới 15% có nôn, ngất xỉu hay sốc. Những triệu chứng này được giải thích là do giải phóng histamin quá nhiều từ tế bào bón và thường có tăng bài tiết histamin tự do và chuyển hóa trong nước tiểu. Còn mức độ 5-hydroxyindol acetic thì bình thường. Điều trị bằng kháng histamin ít có giá trị. Các tế bào bón thâm nhiễm lan tỏa ở gan, lách, đường tiêu hóa. Còn xương thì rất ít. Bệnh bạch cầu dòng tế bào bón đôi khi có thể gặp.

NHỮNG NGUYÊN NHÂN KHÔNG BIẾT

Tăng sắc tố màu nâu lan tỏa trong bệnh Addison có thể kết hợp với xơ cứng bì lan tỏa ở giai đoạn sớm. Ở bệnh nhân giảm chức năng gan mạn tính, đặc biệt là xơ gan do tăng áp lực tĩnh mạch cửa, tăng sắc tố lan tỏa cũng có thể gặp. Cơ chế tăng sắc tố của cả hai loại trên đều chưa biết. Lượng MSH không tăng trong máu. Hội chứng Cronkhite - Canada là sự phối hợp các dát màu nâu giống nốt ruồi mắc phải với các polip ở đường tiêu hóa, từ dạ dày đến trực tràng. Ỉa chảy, sụt cân và đau bụng thường xảy ra trước những biến đổi sắc tố một vài tháng. Các dát trắng và dát thâm quanh nang lông gặp trong bệnh xơ cứng bì. Dát giảm sắt tố có thể thấy ở một số ít bệnh nhân bị bệnh sarcoid. Những dát này hơi trắng, bờ không rõ và có thể xuất hiện trên các u da, đặc biệt ở tứ chi, đôi khi ở thân mình,

52. TÍNH CẢM QUANG VÀ CÁC PHẢN ỨNG KHÁC CỦA DA ĐỐI VỚI ÁNH SÁNG

Ánh sáng mặt trời có một vài trò quan trọng đặc biệt trong đời sống con người. Nó duy trì nhiệt độ của trái đất, nó tác động đến sức khỏe chúng ta. Các cơ quan như da, mắt, các mạch máu, và một số tuyến nội tiết đều đáp ứng với các tia bức xạ trong phổ điện từ của ánh sáng mặt trời. Quá trình tổng hợp vitamin D từ tiền tố sterol trên da nhờ tia cực tím đã được xác nhận từ lâu trong điều trị bệnh còi xương. Một số nhịp sinh học hàng ngày của chúng ta cũng phụ thuộc vào chu trình của ánh áng mặt trời. Tuy nhiên, các tia bức xạ mặt trời cũng có thể gây tác hại cho da, phá hủy các tế bào sống. Chúng có thể gây cháy nắng, phá hủy acid nhân AND, gây ung thư da, nhăn da, lão hóa da, viêm mắt và có thể đục thủy tinh thể. Trong thập kỷ vừa qua, một số vấn đề về phản ứng da đối với ánh sáng đã được nghiên cứu, xác định lại, cụ thể:

1. Nỗi ám ảnh của con người đối với vấn đề tắm nắng gây lão hóa da (thoái hóa mô đàn hồi do ánh nắng).

2. Các tài liệu chỉ ra rằng, ánh sáng mặt trời có thể gây ung thư tế bào gai, tế bào đáy, thậm chí cả tế bào sắc tố ở vùng da hở.

3. Các thuốc sử dụng rộng rãi như phenothiazin, thiazid, các sulfamid lợi tiểu, các kháng sinh sẽ làm thay đổi các đáp ứng của da đối với ánh sáng, gây các phản ứng cảm quang có hại cho da.

4. Càng có nhiều bằng chứng cho rằng, ánh nắng gây nhiều phản ứng cảm quang có hại cho một số bệnh nhận bị bệnh porphyrin da, đặc biệt là những bệnh nhân thuộc loại erythropoietic protoporphyria.

5. Các tiến bộ về quang dược và quang hóa trị liệu dựa trên những thành tựu gần đây về quan sinh vật học ở mức độ phân tử, cũng như những khả năng của các hệ thống bức xạ tia cực tím với cường độ cao, đã cho phép các nhà nghiên cứu và các nhà lâm sàng sử dụng tia cực tím, ánh sáng nhìn thấy (phối hợp hay không phối hợp với dùng thuốc toàn thân) để điều trị có kết quả các bệnh như vẩy nến, viêm da đa dạng do ánh sáng, u xùi dạng nấm, lichen phẳng, bạch biến, ngứa do tăng ure... Ánh sáng nhìn thấy còn được sử dụng để điều trị có hiệu quả chứng vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh. Tia laser cũng được sử dụng rộng rãi để điều trị các u máu, giãn mạch và một số bệnh mạch máu khác.

6. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy tia cực tím ảnh hưởng tới chức năng và khả năng sống của hệ thống tế bào miễn dịch. Nó có thể làm thay đổi các đáp ứng bình thường hay không bình thường tại chỗ tiếp xúc, hay cả những vùng không tiếp xúc với ánh nắng.

Có khoảng trên 25 loại rối loạn ở người do ánh nắng gây nên, từ thoái hóa, ung thư cho tới những biến dổi không bình thường có liên quan tới các phản ứng với ánh nắng được kích thích bởi các hóa chất. Các phản ứng bất thường được trình bày trong bảng 52-1.

Chương này sẽ đề cập tới các vấn đề:

1. Những biến đổi thông thường hay gặp như cháy nắng, thoái hóa, ung thư da (tế bào đáy, tế bào gai, tế bào sắc tố, dày sừng) và các rối loạn kinh điển khác của da do ánh nắng.

2. Sự cảm quang của da có liên quan đến một số thuốc và các chất porphyrin ở các bệnh nhân bị bệnh porphyrin da (tất cả các thể, trừ porphyrin cấp từng đợt).

3. Các hình thái tự phát của các bệnh da do ánh sáng.

4. Quang hóa trị liệu.

5. Dề phòng các tai biến do ánh sáng.

Đơn vị của độ dài bước sóng thường được sử dụng là nanomet (1nm = 10^{-9}m = 10A). Ngoài bức xạ của ánh sáng mặt trời còn phải kể đến cả sóng điện, sóng radio, tia hồng ngoại, tia cực tím, tia X, tia gamma. Tia có bước sóng ngắn nhất có thể xuyên qua khí quyển đến bề mặt trái đất là tia có độ dài 286 - 290nm. Còn tia có bước sóng nhỏ hơn 286nm bị tầng ozon của khí quyển hấp thụ. Trong ánh sáng mặt trời, tia cực tím có độ dài bước sóng là 290 - 400nm, tia nhìn thấy bằng 400 - 760nm và tia hồng ngoại lớn hơn 760 nm.

Các tia có độ dài bước sóng 290 - 760nm có thể ảnh hưởng tới da. Tuy nhiên bức xạ hồng ngoại (1,5 - 1000μm) có thể gây bỏng da và tăng các phản ứng sinh học, quang hóa, được khởi phát bởi tia cực tím và tia nhìn thấy. Để ứng dụng, tia cực tím thường được chia làm 3 dải: UV - A (320 - 400nm hay tia có bước sóng dài), UV = B (290 - 320nm hay các tia gây bỏng) và UV - C (ngắn hơn 290nm, hay tia tiệt khuẩn).

Số lượng loại tia bức xạ của ánh sáng mặt trời đặc biệt là tia tử ngoại, có thể tới được bề mặt trái đất vào bất cứ lúc nào, chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau như vĩ độ, thời gian trong ngày, mùa, độ cao, tình trạng khí quyển, mây, độ ẩm, độ dày của tầng ozon, độ cao của mặt trời.

Năng lượng của bức xạ mặt trời bao gồm:

50% là tia nhìn thấy (ánh sáng trắng bằng 400 - 760nm).

44% là tia hồng ngoại.

6% là tia cực tím.Chỉ có 3% tia cực tím (chủ yếu ở độ dài 290 - 360nm) có thể làm bỏng da, ung thư da.

Hấp thu năng lượng các tia thay đổi tùy theo độ dài bước sóng và các vùng khác nhau của da.

Các tia có bước sóng 285nm, phần lớn bị lớp sừng hấp thu. Còn các tia gây cháy da (290 - 325nm) bị hấp thu bởi lớp thượng bì.

Khoảng 5 - 15% bức xạ tia cực tím xuyên tới trung bì nông. Độ xuyên sâu của tia này phụ thuộc vào mức độ sắc tố melanin trong da. Các tia có bước sóng dài (320 - 760nm) xuyên tới lớp sâu của trung bì.

Sự truyền năng lượng của các tia qua da phụ thuộc vào độ dày thượng bì, đậm độ nước ở da, nồng độ các chất hấp thu như melanin, protein, acid nhân, hemoglobin, số lượng và cách phân bố các mạch máu, các hạt sắc tố.

Ở những người da trắng, thượng bì hấp thu khoảng 85 - 90% các tia có bước sóng 290 - 315nm, và chỉ có 5 - 15% có thể xuyên xuống trung bì.

Còn ở người da đen mức độ hấp thu bức xạ trên của thượng bì cao hơn: 90 - 95%. Khoảng 20 - 70% bức xạ tia cực tím (320 - 400nm) cùng tia nhìn thấy (400 - 760nm) có thể truyền qua thượng bì.

Những người da trắng bị mất sắc tố melanin ở thượng bì mức độ xuyên tới trung bì của các tia bức sạ thấp và khác nhau: 2 - 5% (250nm), 12 - 15% (300nm) và 50% (360nm).

Lưu lượng máu ở da vào khoảng 500ml/phút. Như vậy, cứ 11 phút thì có một lượng máu tương đương với toàn bộ khối lượng máu của một người tuần hoàn qua da. Điều này nói lên rằng, khi tia cực tím xuyên qua da nó sẽ ảnh hưởng tới các tế bào lympho và nếu sự tác động của các tia này lên da quá 90 phút thì sẽ làm thương tổn đến phần lớn các tế bào chu chuyển trong các mao mạch.

Hiện nay người ta cũng biết được rằng, tia cực tím có thể diệt các tế bào đơn nhân. Các tế bào này rất nhạy cảm với UV-C (290nm). Còn đối với các tia UV-B và UV-A chúng ít bị ảnh hưởng hơn (tỷ lệ = 10^4 : 10 : 1).

Các tác động của tia cực tím làm thay đổi chức năng miễn dịch hình như có liên quan tới sinh bệnh học của ung thư da do ánh sáng ở chuột thực nghiệm. Người ta chưa hiểu hết được ý nghĩa của những biến đổi miễn dịch do tia cực tím gây ra. Nhưng có thể những thay đổi này đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của ung thư da do ánh sáng, lupus đỏ và một vài loại rối loạn cảm quang khác. Sự thay đổi chức năng của các tế bào lympho và đáp ứng miễn dịch có thể giải thích được hiệu quả trong quang háo trị liệu một số bệnh da. Tác hại nhất của tia cực tím là làm chết tế bào. Ngoài ra chúng có thể gây ra đột biến gen, ung thứ hóa, cản trở hoặc ức chế sinh tổng hợp ADN, ARN, protein, và ảnh hưởng tới chức năng miễn dịch của cơ thể.

Đột biến gen và gây ung thư hình như thông qua tác dụng của UV-B đối với ADN.

Tác hại hay gặp nhất là cháy nắng, rám nắng, hay tăng sắc tố da và tổng hợp vitamin D. Dày sừng, lão hóa da cũng đều do UV-B gây nên. Các tia có

bước sóng dài xuyên qua da sâu hơn và với một số lượng lớn, song chúng ít gây biến đổi cho da so với tia cực tím. Tia UV-A gây đỏ da, thoái biến da 800 - 1000 lần ít hơn so với tia UV-B.

Tuy nhiên, các hóa chất, thuốc, porphyrin có thể làm tăng khả năng ảnh hưởng tới da của các tia có bước sóng dài, dù với một liều lượng rất nhỏ.

Việc bảo vệ da khỏi các tác động của ánh nắng là một vấn đề đang được nghiên cứu. Rất nhiều phương pháp đã được đưa ra để áp dụng đề phòng cháy nắng, ung thư da, lão hóa da cũng như các biến đổi khác của da do ánh nắng.

CHÁY NẮNG VÀ RÁM NẮNG

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG Đỏ da hoặc phản ứng cháy da

Đỏ da chủ yếu do bức xạ của tia có bước sóng 290 - 320nm gây ra (tia có độ dài 300 - 307nm tác hại nhiều nhất). Tia cực tím nhân tạo gây đỏ da ở bước sóng 297 - 254nm. Trong khi đó bức xạ có bước sóng lớn hơn 320nm (320 - 760nm) không gây đỏ da. Tuy nhiên, nếu phơi nắng lâu (1,5 - 2 giờ) vào lúc giữa trưa hè (ở vùng vĩ độ bắc), các tia có bước sóng 320 - 400nm có thể gây cháy nắng ở mức độ nhẹ.

Người ta xác định liều đỏ da tối thiểu (MED) là liều lượng thấp nhất của tia cực tím gây đỏ da đã nhận biết kéo dài trong 24 giờ sau khi chiếu trả UV-A hoặc UV-B. Những người da trắng MED của UV-B xấp xỉ 20 - 50mJ/cm^2 (tương đương với 12 - 15 phút ở vùng vĩ độ bắc trong tháng 6, tháng 7).

Liều lượng UV-B lớn gấp 3, 6, 9 lần MED sẽ làm cho phản ứng xảy ra nhanh và mạnh hơn; đỏ da rõ rệt, phù nề, thậm chí có thể có bọng nước. Nếu tổng liều lớn hơn nữa, đau và triệu chứng toàn thể như sốt có thể xuất hiện. MED của UV-A (320 - 400nm) xấp xỉ khoảng 25 - 100J/cm^2 hoặc 800 - 1000 lần lớn hơn MED của UV - B.

Cháy nắng, rám nắng và bong vảy thường gặp ở hầu hết những người có nước da tương đối trắng. Mỗi người có đáp ứng khác nhau đối với cháy nắng và rám nắng. Tiền sử cá nhân về cháy nắng (dễ hay khó bị, mức độ nặng hay vừa phải), bong vảy da và khả năng bị rám nắng (nhẹ, vừa, nặng) có tác dụng lớn để phân chia tất cả các chủng tộc thành 6 nhóm dựa theo mức độ phản ứng của da đối với ánh nắng (Bảng 52-2). Phản ứng cháy nắng là một quá trình viêm rất phức tạp. Hình ảnh tổ chức học bao gồm sự xuất hiện các tế bào dị sừng (nhân đông đặc), xốp bào, tế bào keratin chứa các không bào và hiện tượng phù nề. Ở trung bì, có hiện tượng thâm nhiễm viêm (chủ yếu là các tế bào lympho), tế bào nội mô bị phù nề, thoát mạch (các hồng cầu). Quá trình nặng nhẹ của phản ứng phụ thuộc vào liều lượng tiếp xúc, độ dài bước sóng và sắc tố da. Những người da ít sắc tố (tóc đỏ, nhiều tàn nhang, như người Ailen, Scotlan) thường hay bị cháy nắng hơn những người da có nhiều sắc tố, những người này hay bị rám nắng. Bản chất của chất màu hấp thu năng lượng ánh sáng gây phản ứng quang hóa đầu tiên chưa biết một cách rõ rệt, mặc dù có nhiều bằng chứng gợi ý rằng, acid nhân (ADN) là nơi hấp thu đầu tiên các tia có bước sóng 290 - 320nm. Hiện tượng giãn mạch trong cháy nắng hình như là do sự hoạt hóa và giải phóng một hoặc nhiều chất hóa học trung gian (prostaglandins, kinins, serotonin, histamin).

Có nhiều ý kiến tương đối thống nhất về vai trò của prostaglandins (PG) và các dẫn xuất có liên quan của acid arachidonic như các chất hóa học trung gian trong phản ứng đỏ da muộn do tia UV-B gây ra. Prostaglandins, loại PGE và PGF có trọng lượng phân tử thấp và cấu trúc acid béo bị oxy hóa được tổng hợp bởi các tiểu thể men có trong tất cả các tế bào của động vật có vú (PG synthase, lipoxygenase và cyclooxygenase). Trong nhiều loại phản ứng viêm da khác nhau, bao gồm cả phản ứng cháy nắng do tia cực tím, nồng độ prostaglandins (hóa PGE) tăng cao. Indomethacin, một chất chống viêm không thuộc loại steroid khi được sử dụng bôi hoặc tiêm trong da có thể làm giảm phản ứng cháy nắng muộn do tia UV-B gây ra. Người ta biết rằng, chất này ức chế tổng hợp PG, vì vậy, vai trò của PG trong phản ứng đỏ da muộn như một chất hóa học trung gian càng có thể được công nhận. Một điều chú ý là nồng độ PG tăng cao ở vùng tiếp xúc với liều đỏ da của bức xạ tia tiệt khuẩn (UV-C). Tuy nhiên, phản ứng nhiễm độc ánh sáng do PUVA (psoralen + UV-A) hình như không làm cho PG tăng và indomethacin bôi tại chỗ hoặc tiêm trong da không làm giảm được cường độ của phản ứng đỏ da. Điều này gợi ý rằng, cơ chế của phản ứng này không thông qua chất PG. Còn các chất hóa học trung gian khác bao gồm cả histamin cũng được biết là có liên quan tới phản ứng đỏ da muộn do UV-B. Bức xạ tia cực tím cũng

có thể ảnh hưởng trực tiếp đến các mao mạch, tiểu tĩnh mạch và tiểu động mạch ở lớp trung bì nông. Sự tạo thành các loại oxy phản ứng như singlet oxygen, peroxid, superoxi anions hoặc các gốc tự do hình như đóng một vai trò quan trọng trong việc làm tổn thương màng tế bào và màng lysozom. Ở những người da sáng, các tia có bước sóng từ 290 - 320nm làm tổn thương các gốc tự do.

Bảng 52-1. Các bệnh do ánh sáng hoặc trầm trọng thêm do ánh sáng

I- Do ánh sáng đơn thuần.
- A- Di truyền: tàn nhang
- B- Mắc phải:
  - 1- Tổn thương da cấp tính do ánh nắng (cháy nắng)
  - 2- Thoái hóa tổ chức liên kết
  - 3- Giãn mạch
  - 4- Dày sừng và nốt ruồi son do ánh nắng
  - 5- Ung thư tế bào đáy
  - 6- Ung thư tế bào gai
  - 7- Ung thư tế bào sắc tố
  - 8- Viêm da đa dạng do ánh sáng
  - 9- Mày đay do ánh nắng
  - 10- U dạng tế bào lưới do quang hóa

II- Do ánh sáng phối hợp với các chất ngoại sinh.
- A- Hóa chất hoặc thuốc:
  - 1- Nhiễm độc ánh sáng
  - 2- Viêm da do ánh sáng - thực vật
  - 3- Lupus đỏ (phối hợp với hydralazin, procainamid)
- B- Hóa chất và các chất miễn dịch: dị ứng ánh sáng

III- Do ánh sáng phối hợp với chất chuyển hóa.
- A- Porphyrin
- B- Porphyrin da chậm phối hợp với hexachlorobenzen, estrogen, cồn

IV- Do ánh sáng phối hợp với các bệnh có từ trước.
- A- Di truyền:
  - 1- Khô da sắc tố
  - 2- Bạch tạng da - mắt
  - 3- Bạch biến
  - 4- Hội chứng Hartnup
- B- Dinh dưỡng và chuyển hóa:
  - 1- Pellagra
  - 2- U dạng carcinom ác tính
- C- Virus: herpes đơn
- D- Không rõ: Lupus đỏ (kinh diễn, hệ thống)

Bảng 52-2. Phân chia các loại da phản ứng với ánh nắng (*)

Loại da	Tiền sử cháy nắng và rám nắng
I	Hay bị cháy nắng, không bao giờ rám nắng, thường bong da
II	Hay bị cháy nắng, rám nắng nhẹ
III	Hay bị cháy nắng, rám nắng ở mức độ trung bình (những người da trắng vừa phải)
IV	Thỉnh thoảng có bị cháy nắng nhưng mức độ nhẹ Hay bị rám nắng
V	Hiếm khi bị cháy nắng, dễ bị rám nắng (những người da nâu)
VI	Không bao giờ bị cháy nắng. Rám nắng lan tỏa (những người da đen)

(*) Sau khi phơi nắng mùa hè lần đầu khoảng 45 phút (3 lần MED)

Tăng sắc tố hay rám nắng

Rám nắng (tăng nhiễm sắc tố) do tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, bao gồm hai quá trình quang sinh học riêng biệt. Thứ nhất là *quá trình thâm da tức thì* (iPD) hay quá trình thâm da tiền nhiễm sắc tố ở thượng bì do các tia có bước sóng từ 320 đến 720nm gây nên. Quá trình thứ hai là sự tạo melanin hay phản ứng rám nắng chậm. Đây là một quá trình phức tạp, bao gồm *phản ứng đỏ da (cháy nắng)*, thường xuất hiện sau 3 đến 4 ngày do hình thành sắc tố mới. Phản ứng thâm da tức thì cần phải có oxy và do oxy hóa melanin qua việc tạo nên các gốc tự do dạng semiquinon trong phân tử melanin polymer. Sự vận chuyển melanosom từ tế bào sắc tố và sự phân phối lại các melanosom đã có trong các tế bào sừng cũng có thể xảy ra trong phản ứng này.

Sự tạo melanin bao gồm (1) tăng số lượng các tế

bào sắc tố hoạt động do tăng sinh các tế bào này, và hoạt hóa các tế bào sắc tố không hoạt động; (2) tăng các tua của các tế bào sắc tố (3), tăng số lượng melanosom trong khi tăng sinh các tế bào sắc tố, (4) tăng hoạt động men tyrozinasa và (5) tăng vận chuyển melanosom từ tế bào sắc tố tới các tế bào sừng. Tuy nhiên mức độ nhiễm sắc tố do tiếp xúc với bức xạ mặt trời ở từng người là do yếu tố di truyền quyết định trước. Những người da trắng dễ bị bỏng nắng nhưng không bị hay ít bị rám nắng (da loại I và II), không được tiếp xúc lại với ánh nắng, dù với một liều rất nhỏ, mà liều này có thể gây rám nắng cho những người có yếu tố di truyền với hiện tượng này.

Phản ứng rám nắng muộn hình như có tác dụng bảo vệ da trong những lần phơi nắng tiếp theo.

NHỮNG THAY ĐỔI Ở MỨC ĐỘ TẾ BÀO VÀ PHÂN TỬ

Sự tăng sản Trong vòng 72 giờ sau khi phơi nắng, số lượng các tế bào thượng bì tăng với mức độ hoạt động phân bào rất cao. Tỷ lệ tăng sinh tế bào giảm sau 7 đến 10 ngày, và độ dày thượng bì dần dần trở lại bình thường 30 đến 60 ngày sau. Trong trường hợp tăng sản do tia UV, hoạt động của men sinh tổng hợp polyamin, ornithin decarboxylase (ODC) và s-adenosyl methionin decarboxylase tăng tại vùng da có bức xạ của tia UV-B làm tăng putrescin và spermidin. P VA và UV-C cũng làm tăng hoạt động OPC ở thượng bì, phản ánh được vai trò quan trọng của polyamin trong phát triển và tăng sinh tế bào.

Những thay đổi của ADN và ARN

Tia UV có bước sóng từ 290 đến 320nm gây cháy nắng làm tổn hại ADN có thể gây đột biến hoặc gây chết tế bào. Dưới tác dụng của ánh nắng, ADN ở thượng bì biến đổi tạo ra pyrimidin kép (thymin kép), Chúng là loại cyclobutan và được hình thành giữa các nền pyrimidin kề nhau. Màng tế bào, DNA, RNA, protein và các phân tử khác có thể thay đổi. Sự tổng hợp ADN, RNA và protein có thể bị ức chế tạm thời ngay sau khi chiếu bức xạ. Quá trình tổng hợp mới lại diễn ra sau 24 giờ và đạt mức độ cao sau 60 đến 70 giờ.

Phân bào Ức chế phân bào ở thượng bì và làm chậm quá trình phát triển tế bào cơ bản xảy ra 1 giờ sau chiếu bức xạ. Chu kỳ phát triển của tế bào ở thượng bì bị gián đoạn ở giai đoạn S trong quá trình tổng hợp ADN. Sự ức chế phân bào có thể xảy ra từ 7 đến 24 giờ. Sau đó có sự tăng phân bào và chu trình phát triển của tế bào đáy đạt đến mức độ cao từ 48 đến 72 giờ cùng với giai đoạn G_2, trong pha trước hoặc cả hai pha. Sự tăng hoạt động phân bào kết hợp với tăng sản có thể kéo dài từ 30 đến 60 ngày. Sự tăng sản này hình như là do sự phối hợp giữa mất chất ức chế phân bào ở thượng bì (chalon) và sự kích thích phát triển tế bào do hoạt động của AMP và GMP.

Tổng hợp vitamin D Từ lâu người ta đã biết da là nơi tổng hợp vitamin D dưới tác dụng của ánh sáng mặt trời. Phổ hoạt động (290 - 320nm) và cơ chế quang hóa của tổng hợp vitamin D_3 gần đây đã được làm sáng tỏ và được mô tả trong chương 274.

UNG THƯ DA DO ÁNH NẮNG

Ung thư da và tiền ung thư da liên quan đến ánh nắng (chủ yếu là tia UV-B) bao gồm dày sừng do quang hóa, ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào gai và u gai sừng. Một số công trình nghiên cứu đã xác định rằng, ung thư da hay gặp ở những vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Do vậy, tổn thương ở đầu và bàn tay hay tập trung ở mũi, má, mi mắt và mặt sau bàn tay. Ở những người da trắng dễ bị cháy nắng, ung thư da hầu hết xảy ra ở những vùng da hở ở mặt, đầu, cổ, cẳng tay và bàn tay. Song những người da đen có sự chống lại một cách đáng kể sự phát triển ung thư da. Điều này thấy rõ ở những người Đông Ấn Độ, người Ấn gốc Mỹ, người Châu Á. Ung thư da ở vùng da hở hay gặp ở những người làm việc ngoài trời, những người da trắng vùng Châu Úc, Nam Phi và phía Nam nước Mỹ. Phổ ánh sáng gây ung thư tương tự như phổ ánh sáng gây cháy da.

Một vài nghiên cứu dựa trên sự phân bố dân số ở nước Mỹ, Úc và Ailen đã nhấn mạnh rằng, ung thư da phát triển dễ dàng và thường xuyên hơn ở những người da trắng bị tàn nhang, những người dễ bị cháy nắng mà không bị rám nắng, và hầu hết những người nguồn gốc miền Celtic (da thuộc loại I và II) theo báo cáo, Úc là nơi *có tỷ lệ ung thư da cao nhất thế giới.* Ở đây có số lượng lớn dân số nguồn gốc từ khối liên hiệp Anh, với khoảng 25% từ miền Celtic (như: Ailen, Scotlen và Welsh). Nói chung ở 3 nước này, tỷ lệ ung thư da cao không cân xứng. Những người da đen và những người dễ bị rám nắng (da loại IV đến loại VI), ít bị ung thư da hơn. Còn người

da trắng ở vùng da hở tiếp xúc với ánh nắng kéo dài, xuất hiện những tổn thương dày sừng nhỏ, được coi là *dày sừng do ánh nắng*. Tổn thương này có thể biến thành ung thư tế bào gai hay tế bào đáy và có thể xuất hiện sớm ngay ở tuổi 30. Ở những người nhạy cảm có thể xuất hiện nhiều tổn thương và có thể nhận biết nhanh bằng cách dùng 5-fluororacil tại chỗ.

Nhiều loại ung thư da phát triển ở những người bị *khô da sắc tố*, một bệnh di truyền gen lặn. Bệnh hiếm gặp này là một vấn đề trong bức xạ mặt trời và ung thư da. Bệnh nhân bị bệnh này dễ bị các u ác tính của da vùng tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Những biểu hiện đặc trưng là teo da, giãn mạch, dát tăng sắc tố, dày sừng và loét. Tất cả thương tổn đều xuất hiện ở vùng da hở. Trong vài năm đầu của cuộc đời ung thư tế bào đáy, ung thư tế bào gai, sarcom và ung thư tế bào sắc tố xuất hiện. Sự thiếu hụt enzim do di truyền (ít nhất là thiếu hụt một phần) dẫn tới tiềm năng dễ ung thư hóa ở người bệnh nhân bị bệnh này, người ta thấy chúng không có khả năng giải phóng ra phân tử thymin kép từ ADN và hậu quả là giảm khả năng sửa chữa các phân tử ADN bị hủy hoại bởi tia UV. Khô da sắc tố là một bệnh đáng chú ý nhất. Bệnh này có sự thiếu hụt quá trình sửa chữa liên quan đến việc mất các nhị trùng phân tử do tia UV gây nên trong quá trình tổng hợp và tái tạo những đoạn mới của ADN. Sự thiếu hụt các enzim này có thể là kết quả của tỷ lệ đột biến cao các tế bào dưới tác dụng của ánh nắng, cuối cùng gây ung thư. Thực tế, sự đột biến này phần lớn là kết quả của nhiều sai sót trong quá trình sửa chữa phân tử ADN bị hủy hoại do ánh sáng, và tia cực tím được coi là yếu tố gây đột biến. Điều này gợi ý rằng, bước đầu tiên dẫn tới ung thư da do tia UV có thể là kết quả của những sai sót trong quá trình sửa chữa và sao chép các ADN bị hư hỏng (xem chương 51 phần bàn luận về ánh sáng mặt trời và u sắc tố).

THOÁI HÓA DA DO ÁNH NẮNG (BỆNH DA DO ÁNH NẮNG)

Sự thoái hóa của da (nhăn da, giãn mạch, dày sừng) thường thấy ở những người da trắng sống trong vùng có nhiều tia UVR (như vùng Đông Nam nước Mỹ, Úc và Nam Phi). Thuật ngữ *thoái hóa da do ánh nắng* chỉ một nhóm những thay đổi ở vùng da hở dưới tác dụng của ánh nắng như nhăn da, teo da, dát tăng và giảm sắc tố, giãn mạch, sẩn, mảng màu vàng và dày sừng. Tình trạng nhăn da và dày như da thuộc hay gặp ở những người da sáng (ít sắc tố) hiếm khi bị rám nắng và hay tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

Những thay đổi dễ thấy nhất và có tính chất đặc thù có thể là kết quả của biến đổi về sinh hóa và cấu trúc của tổ chức liên kết (sợi chun cũng như collagen). Những biến đổi thoái hóa đầu tiên là cháy nắng do các tia có bước sóng từ 290 đến 320nm và sau đó là do tác dụng của tia UVA (có bước sóng từ 320 đến 400nm), xâm nhập sâu xuống trung bì. Nhiệt (tia hồng ngoại) có thể làm tăng sự thoái hóa do ánh nắng.

Những tổn thương ở thượng bì do tác dụng kéo dài của ánh nắng làm ngắn hay phẳng các nhú bì. Vì vậy lớp thượng bì bị mỏng (giảm tế bào gai). Nhiều tế bào không bình thường sắp xếp lộn xộn cũng xuất hiện. Đồng thời có quá trình thoái hóa tiến triển ở vùng nhú bì và dưới nhú bì. Những thay đổi khác bao gồm: (1) Giãn mạch máu

(2) Ứ đọng acid mucopolysaccarid

(3) Xuất hiện các tế bào xơ không bình thường

(4) Mất collagen

(5) Thoái hóa tổ chức chun ("Bệnh tổ chức chun do quang hóa") và rối loạn sắp xếp tổ chức liên kết tạo thành những khối vô định hình. Trong vùng da tổn hại do ánh sáng, độ tập trung của các sợi chun có thể tăng, còn collagen lại giảm. Những biến đổi này hầu như không thể hồi phục được, nhưng có thể hạn chế tới mức tối thiểu bằng cách bôi các thuốc chắn nắng hàng ngày.

NHIỄM ĐỘC VÀ DỊ ỨNG ÁNH NẮNG

Nhạy cảm với ánh nắng mặt trời là một vấn đề thường gặp trên lâm sàng. Tác dụng đơn thuần của ánh nắng liên tục hàng ngày có thể là yếu tố chủ yếu gây nên những biến đổi da (như tàn nhang, giãn mạch, nhăn da, dày sừng, teo da, tăng và giảm sắc tố, ung thư da ở vùng da tiếp xúc với ánh nắng). Ngoài những biến đổi mạn tính này ra, da cũng có thể trở nên tăng nhạy cảm với tia UVR và ánh sáng nhìn thấy. Bề mặt ngăn cách giữa cơ thể và môi trường xung quanh là da. Còn yếu tố hoá, lý ánh sáng tác động trực tiếp lên da là những yếu tố tham gia vào quá trình rối loạn do cảm quang.

TÁC DỤNG PHỐI HỢP CỦA THUỐC VÀ CÁC HÓA CHẤT KHÁC VỚI ÁNH NẮNG

Một vài hóa chất và thuốc, chính bản thân nó không thể kích thích da và cũng không độc đối với da khi không có tác dụng của ánh nắng. Tuy nhiên, khi da bị "thách thức" bởi nồng độ thuốc chính xác cùng với ánh sáng có bước sóng thích hợp, thì các phản ứng bất lợi cho da có thể xảy ra.

Nhạy cảm với ánh sáng là một thuật ngữ chung để cập đến phản ứng không bình thường của da đối với kích thích của ánh sáng mặt trời. Các phản ứng cảm quang do thuốc hay hóa chất, về lâm sàng có thể được coi là một đáp ứng có hại của da do sự kết hợp của một phương thức điều trị nào đó phối hợp với UVR. Trong hầu hết các phản ứng cảm quang do thuốc hay hóa chất, tia có bước sóng kích thích phản ứng không phải là tia luôn luôn có bước sóng từ 320 đến 400nm. Những phản ứng có hại cho da có thể xảy ra ở một số người hoặc có uống một số thuốc hoặc có tiếp xúc với hóa chất nào đó (xem bảng 52-3 và 52-4). Những phản ứng này có thể là phản ứng cháy nắng cấp tính, bao gồm phù, sẩn, dát, mụn nước, bọng nước hay chàm cấp hoặc phản ứng mày đay. Có thể có hiện tượng bong vảy, tăng hay giảm sắc tố. Những phản ứng có hại này được phân thành hai loại chính: nhiễm độc ánh nắng và dị ứng với ánh nắng.

Nhiễm độc ánh nắng là những phản ứng gây nên do tia UVR, không có sự tham gia hệ thống miễn dịch. Những phản ứng này thường xuất hiện hầu hết ở những người có dùng thuốc (bôi hay uống), và tiếp xúc với ánh nắng với một năng lượng đầy đủ và bước sóng thích hợp. Ánh nắng cùng với những tác nhân thuốc hoặc hóa chất gây nên phản ứng cháy nắng, có hoặc không có phù và đau. Phản ứng có thể xảy ra trong vòng từ 5 đến 18 giờ sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, và đạt đến mức độ mạnh nhất từ 36 đến 72 giờ. Hiện tượng tăng sắc tố và bong vảy có thể xảy ra. Phản ứng thường giới hạn ở vùng da hở. Nếu như nồng độ của thuốc hay hóa chất cao thì có thể xuất hiện mụn nước và bọng nước. Những hóa chất thông thường gây phản ứng nhiễm độc ánh nắng là:

1. Thuốc nhuộm anthraquinon
2. Chlorothiazid
3. Chlorpromazin, phenothiazin
4. Hắc ín chứa anthracen acridin, phenanthren v.v...
5. Acid nalidixic
6. Protriptylin
7. Psoralen (methoxypsoralen và 4, 5, 8 trimethyl psoralen)
8. Sulfonamid
9. Tetracyclin (demetyl chlotetracyclin v.v...)

(xem bảng 52-4). Một số *phản ứng nhiễm độc ánh nắng* đòi hỏi sự có mặt của oxy phân tử (như hematoporphyrin, một vài loại thuốc nhuộm). Những phản ứng phụ thuộc oxy được coi là *phản ứng quang động học*. Mặt khác, rất nhiều phản ứng nhiễm độc ánh sáng không cần có oxy (thí dụ phản ứng nhạy cảm ánh nắng với psoralen). Hầu hết các phản ứng được báo cáo là do tia UVA (320 đến 400nm). Tuy nhiên, một số phản ứng nhiễm độc ánh nắng có thể khởi đầu bằng các tia UVB (290 đến 320nm) cũng như ánh sáng nói chung phải được coi là một kết quả có hại do sự tăng phản ứng quang hóa đầu tiên và sau đó là đáp ứng viêm của da do kích thích của tia UVR. Da và các chất cảm quang hấp thu năng lượng nhiệt có hại của tia mặt trời. Sự hấp thu năng lượng này có thể gây hủy hoại tế bào một cách trực tiếp do tạo nên các mối liên kết đồng hoá trị của các phân tử nhậy cảm với pyrimidin (thymin) trong phân tử ADN. Mối liên kết này (sự hình thành những cyclobutan khép kín của chất nhạy cảm với ánh nắng như proralen xen vào giữa 2 cặp base và tạo ra những phần đơn khép kín có pyrimidin base trong ADN hay giữa các mối liên kết ngang của ADN ở thượng bì. Hơn nữa, các phần tử nhạy cảm với ánh nắng có thể chuyển năng lượng hấp thụ và tạo nên các gốc tự do gây ra sự hủy hoại màng tế bào và các lysosom. Các phân tử cảm quang có thể làm xuất hiện một vài loại porphyrin (thí dụ như hematoporphyrin, protoporphyrin). Phản ứng nhiễm độc ánh sáng gây nên do thuốc có thể làm tổn hại ADN, ARN, lysosom, màng tế bào và các cơ quan khác. Một vài thuốc (chlopromazin, benoxaprofen) có thể gây phản ứng theo cả hai cơ chế quang động học và quang dị ứng.

Bảng 52-3. Các chất cảm quang gây phản ứng da do tiếp xúc ở người

Tên các hóa chất	Tác dụng	Biểu hiện lâm sàng
Hatogenated salicylanilides 3.3', 4' 5 - tetrachlorosalicylanilides 3.4'.5 và 3.3'5- trichlorosalicylanilid 3.4'.5 và 3.3'5 - tribromosalicylanilid 3.5 và 4. 5' - dibromosalicylanilid	Là những chất làm mất mùi, kìm khuẩn, có trong xà phòng	Nhiễm độc, dị ứng ánh sáng, cháy nắng, ngứa, phản ứng chéo cảm quang
Hexachlorophen Bithionol hoặc bis (2 hydroxy - 3,5 - dichlorophenyl) sulfid	Diệt khuẩn	Nhiễm độc và dị ứng với ánh sáng
Fentichlor (2,2' - dihydroxy 5,5' - dichlorodiphenyl sulfid multifungin (bromochlorosalicylanilid) Jadit (4-chloro-2-hydroxybenzoic acid N-n-butyl-amid	Chống nấm	Nhiễm độc và dị ứng với ánh sáng
5- Flurouracil	Chống ung thư	
p-5- Aminobenzoic acid (PABA) và các este của PABA	Chắn nắng	Dị ứng với ánh sáng
4.4' bis (3-phenylureido) - 2.2'-stilbonedisulfonic acid hoặc blankophor	Tạo màu sáng huỳnh quang trong sợi, nylon, len	Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng
Cadmium sulfid	Chàm, trỏ	Dỏ da
Furocoumarins: psoralen, 8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen, 4, 5', 8-trimethylpsoralen	Điều trị bạch biến. Tăng khả năng chịu dụng ánh nắng của da	Dỏ da mụn nước. Bọng nước, thâm da
Essential oils: dầu bergamot, dầu cây tuyết tùng, dầu cam	Trang điểm	Nhiễm độc ánh nắng. Tăng sắc tố sau viêm
Các loại cây: umbelliferae, Rutaceae	Sử dụng trong điều chế nước hoa và chất mùi	Thâm da, mụn nước, bọng nước. Viêm da do ánh sáng và do các loại chất trong thực vật
6- Methylcoumarin Musk ambrette	Có trong mỹ phẩm	Dị ứng với ánh nắng
Các loại thuốc nhuộm: acriflavin, fluorescein, rose bengal, eosin, erythrocin, trypaflavin, paraphenylenediamin, xanh methylen, xanh trypan, xanh toluidin và xanh anthraquinon	Có trong mỹ phẩm và các loại thuốc nhuộm	Dỏ da, phù, mụn nước, thâm da. Nhiễm độc ánh sáng
Dẫn chất của hắc ín và than đá chứa anthracen, phenanthren naphthalen, thiophen và nhiều chất chứa phenolic, acridin, pitch	Điều trị vẩy nến, chàm mạn, có trong dầu gội tóc	Cháy nắng, mày đay

Dị ứng với ánh nắng (quang dị ứng).

Quang dị ứng do thuốc là đáp ứng của da đối với ánh sáng với sự có mặt của các chất cảm quang, và có sự tham gia của hệ thống miễn dịch. Phản ứng này mạnh hơn sự cháy nắng. Biểu hiện lâm sàng có thể là chàm, sẩn và mảng rải rác. Sự hấp thụ năng lượng ánh sáng có thể làm tăng phản ứng quang hóa giữa thuốc và các protein của da. Thuốc có thể đóng vai trò như một hapten và có thể kết hợp trực tiếp với protein tạo thành kháng nguyên ánh áng (photoantigen), hoặc nó bị biến đổi khi hấp thụ năng lượng ánh sáng và sau đó kết hợp với protein tạo thành một kháng nguyên. Kháng nguyên ánh sáng được xử lý bởi các đại thực bào và sau đó tiếp xúc với các tế bào T lympho, gây ra một phản ứng quá mẫn muộn. Các kháng nguyên ánh sáng sau khi tiếp xúc với các tế bào T cảm ứng, sẽ hình thành phản ứng dạng chàm hoặc các sẩn, mụn nước.

Biểu hiện lâm sàng của quang dị ứng do thuốc có thể từ những tổn thương sẩn phù cấp tính xuất hiện trong vòng vài phút sau khi phơi nắng, đến các tổn thương dạng chàm hay sẩn xuất hiện trong vòng 24 giờ hoặc muộn hơn. Những tổn thương này có thể lan rộng ra ngoài vùng tiếp xúc với ánh sáng. Trong những trường hợp bệnh tái lại, ngoài những tổn thương cũ trước đây còn có những tổn thương mới. Hiện tượng phù và giãn mạch xảy ra ở hầu hết các tổn thương. Phổ hoạt động của tia, nói chung có bước sóng từ 320 - 400nm. Năng lượng cần thiết để gây ra phản ứng quang dị ứng ít hơn so với năng lượng cần thiết để gây phản ứng nhiễm độc ánh sáng. Và nói chung nó ít xảy ra hơn nhiễm độc da do ánh sáng. Dưới kính hiển vi thường, tổ chức học biểu hiện một cách đặc thù nhưng không giúp cho chẩn đoán. Thâm nhiễm dày đặc quanh các mạch máu thường có. Rất nhiều thuốc điều trị toàn thân gây tác hại trên da khi phối hợp với ánh sáng (hoặc nhiễm độc hoặc quang dị ứng) được liệt kê ở bảng 52-4. Các phổ hoạt động sinh học gây nên những phản ứng này cũng đã được đề cập.

TÁC DỤNG CỦA THỰC VẬT PHỐI HỢP VỚI ÁNH SÁNG

Viêm da do ánh sáng thực vật (Phytophotodermatitis) có thể do sử dụng nhiều loại cây (chủ yếu thuộc họ Rutaceae và Umbelliferae, thí dụ: một số rau mùi tây, cần tây, hương liệu của cỏ dại, quả sung) và sau đó tiếp xúc với ánh nắng mặt trời. Viêm da loại này bao gồm từ những phản ứng đỏ da ở mức độ nhẹ tới mức độ nặng, có hoặc không có mụn nước, bọng nước. Sự tăng sắc tố sau khi viêm có thể thấy rõ trong vòng 3 đến 5 ngày. Nước hoa và colonges chứa dầu thơm bergamot cũng gây tăng sắc tố có hay không có đỏ da. Tăng sắc tố trong bệnh viêm da berlogue rất kỳ lạ, nhưng thực sự chỉ xuất hiện ở những vùng được bôi dầu thơm. Đôi khi sự tăng sắc tố có thể thành chấm hoặc như hình hoa va do đó có tên tùy thuộc vào biểu hiện lâm sàng (berloque và berlock, có nghĩa dạng đồ nữ trang hay hoa tai). Viêm da do thảo mộc phối hợp với ánh sáng được cho là furocoumarin (thí dụ: 5 - methoxypsoralen, 8-methoxysoralen và các loại psoralen khác) có ở trong các loại cây nói trên gây nên. Sự kết hợp của các tia có bước sóng dài UVR (320 - 400nm) và furocoumarin đã làm tăng phản ứng đỏ da và tăng sắc tố.

Điều trị Điều trị phản ứng nhiễm độc ánh nắng cấp gây nên do những tác nhân tại chỗ hoặc toàn thân đạt kết quả tốt khi loại bỏ tác nhân đó, tránh ánh sáng mặt trời hoặc thực hiện cả hai. Nếu cần thiết có thể sử dụng các phương pháp để làm giảm bớt phản ứng viêm. Tuy nhiên, trong những trường hợp cá biệt cần phải sử dụng thuốc toàn thân. Phản ứng của da đối với ánh nắng có thể ngăn ngừa bằng cách khuyên bệnh nhân không nên ra ngoài hay tránh ánh nắng mặt trời từ lúc 10 giờ đến 16 giờ. Nói chung bệnh sẽ thuyên giảm trong vòng 1 tuần sau khi loại bỏ những tác nhân (ánh nắng mặt trời và thuốc). Những chất chống nắng được thống kê trong bảng 52-5 có thể được sử dụng.

TÁC DỤNG CỦA ÁNH SÁNG PHỐI HỢP VỚI NHỮNG CHẤT CẢM QUANG NỘI SINH

Loại này bao gồm phản ứng nhạy cảm với ánh nắng, hay gặp ở những bệnh nhân bị bệnh porphyrin khác nhau (xem chương 312). Phản ứng liên quan đến việc sản xuất quá nhiều protouro hay coproporphyrin và những tiền chất của chúng trong cơ thể. Trong các bệnh porphyrin, các phân tử porphyrin được tổng hợp trong cơ thể khi tiếp xúc với ánh sáng gây cháy nắng, ngứa, mày đay, vẩy, sẹo, giãn mạch, teo và những thay đổi khác của da. Những phân tử hấp thu ánh nắng gây kích thích phản ứng ở da là một phức hợp porphyrin đã oxy hóa với số lượng không bình thường trong hồng cầu, huyết tương, da, gan, phân và nước tiểu. Viêm da do ánh nắng gây nên

bởi một bức xạ có bước sóng từ 400 - 410nm và nó cũng phù hợp với một trong những dải hấp thụ của porphyrin. Tuy nhiên, bệnh nhân nhạy cảm với sóng từ 380 - 600nm. Những thể nặng nhất của phản ứng xảy ra trong thể erythropoietic porphyrin (bẩm sinh) tức bệnh Gunther và trong bệnh erythropoietic protoporphyrin (xem chương 312). Những hội chứng và dấu hiệu tăng nhạy cảm với ánh nắng mặt trời xuất hiện sớm trong thời kỳ thơ ấu. Những bệnh nhân bị bệnh erythropietic protoporphyrin (EPP) sẽ giảm đi nếu được điều trị bằng β-caroten (xem chương 312). Bệnh nhân uống β-caroten có khả năng chịu đựng được một thời gian dài khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.

Một phương pháp điều trị đã được giới thiệu là uống β-caroten (solaten) hàng ngày đủ để duy trì nồng độ trong máu 600 - 800 μg/dL (ở người lớn liều từ 120-150 mg/ngày, trẻ em dưới 12 tuổi từ 30-90mg/ngày). Tác dụng bảo vệ da đối với ánh nắng của β-caroten xuất hiện sau 4-6 tuần dùng thuốc và điều trị nói chung phải liên tục quanh năm. Trong thực nghiệm β-caroten có tác dụng làm giảm hoạt hóa ánh sáng của porphyrin. Trong những phản ứng quá cảm với ánh nắng do các chất trung gian của porphyrin, gốc peroxid (HO_2) có thể được giải phóng ra và phá hủy màng lipid. Người ta cho rằng β-caroten là một chất ưa oxy hóa và do chế ngự hình thành oxy nó ức chế sự tạo thành gốc peroxid lipid.

BAN ĐA DẠNG DO ÁNH SÁNG

Ban đa dạng do ánh sáng là một hội chứng tự phát, mắc phải, đặc trưng bởi một đáp ứng muộn bất thường đối với ánh sáng. Nó có rất nhiều hình thái. Tổn thương trên lâm sàng rất đa hình, đa dạng. Hình thái tổn thương hay gặp nhất bao gồm rất nhiều sẩn nhỏ, hay sẩn và mụn nước tập trung giống biểu hiện của bệnh chàm. Sự lichen hóa do gãi ít gặp, nhưng có thể xảy ra. Ít gặp hơn là tổn thương đầu tiên có một sẩn lớn có thể giống như hồng ban đa dạng, hay tập trung lại thành mảng lớn. Tính đa dạng này là thường gặp nhưng không phải là đặc hiệu. Tổn thương thường giới hạn ở mặt và cổ. Hình ảnh tổ chức học điển hình trong tất cả các trường hợp là thâm nhiễm dày đặc quanh mạch máu ở phần trên và giữa của trung bì; chủ yếu là các tế bào lympho, đặc biệt là lympho T và bạch cầu đơn nhân. Các tổn thương điển hình xuất hiện vào mùa xuân sau mỗi lần ra nắng. Thời gian từ khi tiếp xúc với ánh nắng tới khi xuất hiện tổn thương có thể từ vài giờ tới 2 ngày (hầu hết các trường hợp khoảng 24 đến 36 giờ). Ngứa là triệu chứng thường gặp và có thể xảy ra trong khi tiếp xúc với ánh nắng, thậm chí xảy ra trước khi nổi ban. Những sẩn bị kích thích, tấy, có thể tập trung lại thành mảng và thường chợt da rồi khỏi dần dần trong vòng 2 đến 5 ngày nếu không tiếp xúc với ánh nắng nữa. Ở hầu hết bệnh nhân, tình trạng ban đa dạng do ánh sáng xảy ra theo mùa, thường là vào đầu mùa xuân và suốt mùa hè. Bệnh có xu hướng tốt lên khi mùa hè kết thúc.

Tính chất gia đình hay di truyền của ban đa dạng do ánh nắng đã được báo cáo ở những người sống ở Bắc Mỹ và những người Ấn gốc Mỹ La Tinh. Phổ của bước sóng gây cháy nắng (UVB, hoặc 290-320nm) có tác dụng nhất đối với việc kích thích gây nên ban đa dạng do ánh sáng. Tuy nhiên, có rất nhiều trường hợp, phổ này có thể thuộc vùng UVA (320-400nm) và một vài trường hợp cá biệt khác do ánh sáng nhìn thấy gây nên. Thậm chí những tia α, tia X và những tia diệt khuẩn (290nm) có thể gây nên ban đa dạng do ánh sáng. Mặc dù cơ chế của phản ứng này chưa được biết nhưng có những bằng chứng gợi ý rằng, đây là một phản ứng quá mẫn muộn đối với các kháng nguyên do tia bức xạ sinh ra.

Điều trị Bảo vệ da khỏi tác động của ánh nắng bằng cách dùng những chất tránh ánh nắng (xem bảng 52-5), hoặc phải tránh hoạt động ở ngoài trời từ 9 giờ đến 17 giờ trong những tháng mùa hè. Quần áo dài thích hợp có ý nghĩa đáng kể trong việc giảm các phản ứng trầm trọng. Các thuốc chống sốt rét tổng hợp có tác dụng trong ban đa dạng do ánh sáng, nhưng phải hết sức thận trọng để đề phòng những bệnh ở võng mạc và teo dây thần kinh thị giác. Một trong những phương pháp điều trị ban đa dạng do ánh sáng có hiệu quả là làm tăng mức chịu đựng để làm cho da quen với ánh nắng, bằng cách uống methoxsalen (0,6 mg/kg cân nặng). Tăng mức chịu đựng hay giảm nhạy cảm của da bằng cách tăng dần, lặp đi lặp lại sự tiếp xúc của da đối với ánh sáng mặt trời, hoặc các tia nhân tạo (UVA) kết hợp với sử dụng psoralen (methoxsalen) có tác dụng làm dày thượng bì và tăng sắc tố. Điều này giải thích các hiện tượng ban đa dạng do ánh sáng ít gặp ở Úc, nơi mà những người da trắng tiếp xúc với ánh sáng mặt trời quanh năm. Uống β-caroten (solaten) ít có giá trị.

Bảng 52-4. Các chất cảm quang gây phản ứng da bằng đường uống ở người

Các loại hóa chất	Tác dụng	Biểu hiện lâm sàng	Phổ tác dụng (nm)
Sulfonamid: sulfathiazol, sulfapyridin sulfamethazin, sulfaquanidin, sulfisoxazol monochlorphenamid	Hóa trị liệu kháng khuẩn	Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng	290 - 320
Sulfonylur: carbutamid tolbutamid (orinase), chlorpropamid (diabinese)	Giảm đường huyết hoặc chống đái đường	Nhiễm độc ánh sáng	290 - 360
Chlorthiazid: 6 - chloro - 7 - sulfamyl - 3.4- dihydro - 1.2.4 - thiodiazin - 1,1 - dioxid (hydrodiuril) Quinethazon (Diuril)	Lợi niệu hạ huyết áp hạ huyết áp	Sẩn ban, mảng da phù. Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng	290 - 320 320 - 400
Phenothiazine: chlorpromazin (thorazin), promethazin (phenergan), mepazin, stelazin, trimeprazin, compazin, prommazin (sparin)	Giảm đau, kháng khuẩn đường tiết niệu, kháng histamin	Cháy nắng, dát, sẩn, sẩn phù, tăng sắc tố màu xanh xám	290 - 400
Các kháng sinh: Demethylchlortetracyclin (declomycin) chlortetracyclin, oxytetracyclin, doxycyclin	Kháng sinh phổ rộng	Cháy nắng, nhiễm độc ánh sáng	320 - 400
Griseofulvin acid nalidixic (gram âm)	Kháng sinh chống nấm. Kháng khuẩn	Cháy nắng, nhiễm độc và dị ứng ánh sáng, đỏ da, bọng nước	320 - 400 320 - 400
Eurocoumalin: psoralen 4, 5',8-trimethylpsoralen (troxsalen) 8-methoxypsoralen (methoxsalen), psoralen	Điều trị vẩy nến, bạch biến, tăng khả năng chịu nắng của da, tăng tạo sắc tố	Đỏ da, bọng nước và tăng sắc tố	320 - 400
Estrogen và progesteron: mestranol và norethynodrel, diethylstilbestrol	Thuốc tránh thai	Da đồi mồi, nhiễm độc ánh sáng	290 - 320
Chlordiazepoxid (librium) Triacethyldiphenolisatin	Giảm đau, tác dụng hướng tế bào não Nhuận tràng	Chàm Dị ứng dạng chàm	290 - 360 290 - 320
Cyclamat, calcium cyclamat, sodium cyclohexylsulfamat	Chất ngọt nhân tạo	Nhiễm độc và dị ứng ánh sáng	290 - 360

Một vài hình thái tự phát khác của bệnh da do ánh nắng rất hiếm nhưng nó đã tạo thành một nhóm lớn, bao gồm các phản ứng bất thường. *Mày đay do ánh nắng* xảy ra sau khi tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hay những tia nhân tạo, hiếm gặp, nhưng là một trạng thái đặc biệt. căn nguyên của những sẩn phù màu đỏ ở vùng da hở, rải rác hoặc liên kết với nhau, đồng thời thành một mảng đỏ da xuất hiện xung quanh sẩn phù thì chưa được biết rõ. Một vài bệnh nhân sau khi tiếp xúc với tia UV-B, UV -A hay tia nhìn thấy, có nồng độ histamin tăng cao, có tế bào bón bị mất hạt và tăng các yếu tố hóa ứng động có bạch cầu ưa acid, bạch cầu trung tính. Những hiện tượng này cho phép nghĩ rằng, các tế bào bón có thể đóng một vai trò quan trọng. Mặc dù kháng histamin có thể có tác dụng ở một vài bệnh nhân, nhưng sử dụng những chất bảo vệ da tại chỗ và phương pháp tăng khả năng chịu đựng của da đối với ánh sáng tự nhiên, hoặc nhân tạo, bằng cách tiếp xúc tăng dần, và nhắc đi nhắc lại với những tia có bước sóng thích hợp, sẽ có tác dụng giảm phản ứng mày đay.

Actinicreticuloid là một hình thái khác của viêm da do ánh nắng mạn tính, gặp chủ yếu ở nam, tuổi trung niên hoặc già. Biểu hiện lâm sàng là những sẩn đỏ và ban dạng chàm, ngứa nhiều. Thâm nhiễm chủ yếu các tế bào dạng lympho là hình ảnh tổ chức học của hiện tượng này. Bệnh nhân rất nhạy cảm với tia UV-B và UV-A, thậm chí với cả ánh sáng nhìn thấy. Họ có tiền sử bị bệnh chàm trong nhiều năm. Ở một số bệnh nhân, sự tăng nhạy cảm với ánh nắng bắt đầu bằng hiện tượng viêm da do ánh nắng có tác động của một tác nhân hóa học. Quang hóa trị liệu bằng uống psoralen có thể giúp cho việc điều trị viêm da do ánh nắng tốt hơn.

QUANG TRỊ LIỆU VÀ QUANG HÓA TRỊ LIỆU

Quang trị liệu được coi là một phương pháp điều trị có hiệu quả bằng sử dụng tia UVR (thường từ 290-320nm), hay tia sáng nhìn thấy, mà không cần sử dụng thuốc toàn thân. Nhưng quang hóa trị liệu là phương pháp kết hợp bức xạ điện từ không ion hóa với một chất có phản ứng quang hóa toàn thân. Nói chung, nếu chỉ sử dụng thuốc đơn thuần hay tia đơn thuần thì không hiệu quả. Chỉ khi nào có sự kết hợp thuốc có hoạt tính quang học cao cùng tia bức xạ, uống thuốc đúng lúc thì mới có tác dụng. Quang trị liệu được chỉ định cho rất nhiều bệnh da khác nhau, sẩn ngứa do ure huyết cao và tăng bilirubin máu ở thời kỳ sơ sinh. Quang trị liệu bằng tia maàu xanh, nhìn thấy (340-500nm) gây đồng phân hóa bilirubin, làm cho nó tan được trong nước và bài xuất qua đường mật và nước tiểu.

Ánh sáng mặt trời cũng có thể làm giảm bệnh vẩy nến, chàm, vẩy phấn hồng. Do đó tia UV-B (290-420nm) được sử dụng để điều trị các bệnh da này.

Điều trị vẩy nến và những bệnh tăng sản khác của da bao gồm biện pháp ức chế sinh sản tế bào và quá trình tổng hợp ADN. Bôi tại chỗ các sản phẩm của than đá, sau đó chiếu tia UV là một trong những phương pháp điều trị tốt đối với vẩy nến lan tỏa. Đây là phương pháp được mô tả đầu tiên bởi W. H. Goeckerman, thuộc bệnh viện Mayo cách đây hơn 50 năm. Mặc dù hắc ín gây nhiễm độc da do ánh nắng, ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp ADN, nhưng nó vẫn được coi là chất điều trị có hiệu quả. Một điều chưa rõ ràng là hiệu quả điều trị này do các thành phần hóa học của hắc ín đơn thuần gây nên, hay là do hoạt động cảm quang của các tia UV-A (320 - 400 nm), hoặc UV-B mang lại.

Quang hóa trị liệu bằng uống psoralen

Psoralen có trong furocoumarin, là một hợp chất 3 vòng. Nhiều chất thuộc nhóm này có phản ứng quang háo (8 methoxypsoralen, tức methoxsalen và 4, 5, 8, trimethyl psoralen (tức trioxsalen). Người ta thấy rằng, nhờ sự có mặt của psoralen đồng thời với tia UV-A (320 - 400nm), một liên kết đồng hóa trị giữa psoralen với pirymidin base của ADN được hình thành. Phức hợp quang hóa này có thể làm xuất hiện mối liên kết chéo giữa psoralen và các đôi base trên vòng xoắn của ADN, ức chế sinh tổng hợp ADN và làm chết tế bào. Psoralen kết hợp với tia UV-A (PUVA) hiện nay được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh vẩy nến, bạch biến và u xùi dạng nấm. Sau 2 giờ uống methoxsalen (0,6mg/kg cân nặng) bệnh nhân được chiếu tia UV-A. Liều khởi đầu phụ thuộc vào phản ứng của da đối với tia UVR (tùy loại da) và mức độ nhiễm sắc tố melanin của da. Uống psoralen kết hợp với chiếu tia UV-A làm sạch tổn thương của vẩy nến. Uống và chiếu tia 2-3 lần 1 tuần, tổng cộng khoảng 20 lần, sẽ cho kết quả tốt đối với những bệnh nhân bị bệnh này. Nhưng phải điều trị duy trì 1 tuần 1 lần trong 2 tháng. Da đầu và những vùng tia UV-A không xâm nhập vào được thì không có tác dụng. Tuy nhiên, tác dụng của PUVA đã được báo cáo rất khác nhau từ nhiều thí nghiệm công phu, kỹ càng trên 5.000 bệnh nhân ở các trung tâm y tế ở Mỹ và Tây Âu.

Bạch biến, một bệnh đặc trưng bởi các dát trắng có kích thước khác nhau và không có các tế bào sắc tố, điều trị theo phương pháp PUVA có thể trả lại màu sắc da bình thường cho vùng da bị bệnh. Kết quả trên 70% trường hợp bị bạch biến được hồi phục. Nhưng việc điều trị cần thiết phải thực hiện 100 đến 200 lần. Vì thời gian dài như vậy có thể làm cho bệnh nhân thất vọng, đặc biệt là khi sự tái lập sắc tố xảy ra chậm, không thể đoán trước được.

Phương pháp điều trị này chủ yếu là khôi phục lại chức năng của tế bào sắc tố và khả năng nhân lên của các tế bào này.

Quang hóa trị liệu kéo dài với cường độ lớn sẽ gây nên sự già hóa của da (những thay đổi không thể hồi phục ở tổ chức liên kết, ở mạch máu và tế bào sừng), đục thủy tinh thể và ung thư da. Quang hóa trị liệu sử dụng methosalen uống kết hợp với tia có bước sóng dài là một tiến bộ mới. Mặc dù trên 200.000 bệnh nhân bị bệnh vẩy nến và hàng nghìn bệnh nhân bị bệnh bạch biến đã được điều trị bằng phương pháp này, theo các tài liệu đáng tin cậy, hiện tượng dày sừng hay ung thư tế bào giai đoạn sớm rất ít gặp ở bệnh nhân da trắng (da loại I - III) đã điều trị trên 80 lần. Trong ung thư da, tiền sử tiếp xúc với các tia ion hóa và uống asenic là những yếu tố dẫn đến tăng tỷ lệ ung thư tế bào gai. Tuy nhiên, không có một bằng chứng nào chứng minh rằng bệnh nhân bị bạch biến điều trị bằng psoralen và ánh sáng mặt trời trên 33 năm bị đục thủy tinh thể. Bảo vệ mắt đầy đủ bằng những loại kính ngăn cản các tia UV-A có thể đề phòng được mối nguy hiểm này. Quang hóa trị liệu là một phương pháp điều trị có hiệu quả. Nếu so sánh với các phương pháp điều trị vảy nến và bạch biến lan tỏa bằng cách khác thì nó có tỷ lệ có lợi ích/nguy hiểm có thể chấp nhận được. Một phương pháp quang hóa trị liệu khác có triển vọng là điều trị các khối u bằng các chất nhạy cảm với ánh sáng kết hợp với ánh sáng nhìn thấy. Một dẫn xuất có nguồn gốc từ hematoporphyrin kết hợp với ánh sáng nhìn thấy hiện nay đang được sử dụng rộng rãi để điều trị tại chỗ các tổn thương ác tính (thí dụ: ung thư vú di căn), kể cả nhưng ung thư da. Phương pháp điều trị này dựa trên khả năng khu trú những khối của hematoporphyrin, và cũng dựa trên động lực quang học của nó làm chết các tế bào ác tính, thông qua việc tạo nên những phản ứng ái khí, dẫn đến sự hủy hoại ADN và các thành phần khác của tế bào.

SỬ DỤNG CHẤT CHẮN NẮNG TẠI CHỖ ĐỐI VỚI NGƯỜI KHỎE VÀ NGƯỜI BỆNH

Tiếp xúc với UVR là nguyên nhân chủ yếu gây ung thư da và già hóa da. Song mối nguy hiểm này có thể bị hạn chế được một cách đáng kể bằng biện pháp giảm lượng tia có hại tác động lên da, với việc sử dụng các chất chắn ánh nắng tại chỗ. Những chất chắn ánh nắng này bảo vệ các tế bào sống của da bằng cách hấp thụ và phản xạ những tia tác động lên da (xem bảng 52-5). Phần lớn những chất này được chế tạo nhằm mục đích ngăn chặn tia UV-B (290 - 320nm). Chúng bao gồm hai hay nhiều chất hấp thu UVR (thí dụ: benzophenon + các dẫn chất acid, cinnamic hay benzophenon + PABA este (padimate O) và có thể coi như một cái màng chắn đối với cả tia UV-B và UV-A. Vì vậy, chúng luôn được coi là những chất chắn nắng có hoạt phổ rộng, tác dụng của chất chắn nắng được đánh giá theo tỷ lệ dựa trên cơ sở của hệ số chắn nắng. Thuật ngữ này xác định tỷ lệ giữa liều gây đỏ tối thiểu MED của da đã được bảo vệ bởi chất chắn nắng và MED của da không được bảo vệ, DPF càng cao càng có tác dụng bảo vệ da tốt hơn. Việc lựa chọn và khuyên mọi người dùng chất chắn nắng để đề phòng cháy nắng, ung thư da, già hóa da, thoái hóa tổ chức chun và các hình thái khác của quá cảm da với ánh nắng phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Yếu tố quan trọng nhất là phản ứng riêng biệt của từng cá thể đối với ánh nắng. Người có nước da trắng, mắt xanh, có hoặc không có tàn nhang thường dễ bị cháy nắng và ít bị rám nắng (da loại I và loại II - Bảng 52-2). Đối với họ, nên sử dụng chất chắn ánh nắng có SPF là 10 hay lớn hơn (Bảng 52-5). Những người da ở loại III và IV, có thể bị cháy nắng ở mức trung bình hay mức thấp, nhưng dễ bị rám nắng, nên sử dụng chất chắn ánh nắng có SOF từ 6 đến 8. Những vùng da hở như mặt, tai, cổ, cánh tay và bàn tay, nên được bảo vệ hàng ngày bằng bôi các dung dịch không có dầu.

Đối với những bệnh nhân cần bảo vệ nhiều nhất thì một giờ trước khi ra nắng phải dùng các chất chắn nắng có SPF 10 hay lớn hơn. Mặc dù có rất nhiều chất chắn nắng mới không tan trong nước (xem bảng 52-5), nhưng bệnh nhân nên bôi lại chúng sau mỗi lần bơi lội, hoặc trong thời gian ra nắng dài.

Nhiều bệnh nhân da nhạy cảm đặc biệt, vì vậy họ cần được sử dụng hai hay nhiều chất tránh nắng (thích hợp nhất là loại không trong suốt). Các phản ứng nhạy cảm với ánh nắng do thuốc gây ra có thể hạn chế hoặc ngăn ngừa bằng cách sử dụng tại chỗ chất chắn nắng có chứa benzophenon (Bảng 52-5). Không được sử dụng chất chắn nắng chứa PABA, hoặc những dẫn xuất của nó cho những bệnh nhân nhạy cảm với ánh nắng do một số thuốc, và biểu hiện bằng nhiễm độc ánh nắng hay phản ứng quá mẫn muộn. Ở những bệnh nhân dùng thuốc lợi tiểu để hạ huyết áp như thiazid hay sulfonamid có thể có phản ứng chéo với PABA gây nên bệnh chàm. Những bệnh nhân này nên được sử dụng những chất chắn nắng có chứa benzophenon, hoặc các chất không trong suốt có chứa oxid titan, oxid kẽm và những chất khác làm phân tán tác dụng của ánh nắng như kaolin.

Những trường hợp bị cháy nắng cấp tính biểu hiện phù, đỏ nhiều và những bọng nước rất đau, có thể được điều trị bằng corticoid toàn thân. Uống prednison, liều bắt đầu từ 40 - 60mg và giảm dần trong 4-8 ngày sẽ khống chế được phản ứng trầm trọng này.

Bảng 52-5. Các loại chất chắn nắng và hệ số chắn nắng trong nhà và ngoài trời

Nhãn hiệu	Thành phần	Phân loại	Hệ số chắn nắng		Khả năng chống	
			Chất già ánh sáng trong nhà	Ánh sáng ngoài trời	Bài tiết mồ hôi	Thấm nước
PABA sunscreens:						
Pressun-15	5% PABA in 50-70% ethyl alcohol	Dung dịch trong	15 - 18	10 - 12	Rất tốt	Kém
Pabanol		suốt	15 - 18	6 - 8	Khá	Kém
Sunbrelea		Dung dịch trong	15 -	6-	Khá	Kém
Presun-15		dạng "gen"	15	10-12	Tốt	Khá
PABA ester sunscreens						
Blook out	3,3% isoamyi - p-N, N-dimethyl amin--nobenzoat (padimate A)	Dung dịch/gen	6-8	6	Tốt	Khá
PABAFILM	3.3% isoamyl-p-N,N-dimethyl aminobenzoat (padimate A)	Dung dịch/gen	6-8	4-6	Tốt	Khá
Sundown	s3.3% isoamyl-p-N, N-dimethyl aminobenzoat (padimate A)	Dung dịch	8-10	4-6	Tốt	Khá
Original Eclipse	3.5% padimat A + 3,0% octyldimethyl PABA	Dung dịch	8-10	4-6	Khá	Khá
Aztec	5.0% homomenthyl salicylat + 2,5% amyl-p-dimethyl aminobenzoat	Dung dịch	6-8	4	Khá	Kém
Sea va Ski	3,3% octyldimethyl PABA	Kem	7-8	4	Khá	Kém
Marett Sun Creme	Benzyliden-camphor + phenyl benzimidazol - 5 - sulfonic acid + isopropyl dibenzoyl methan	Kem	15	13-14	Tốt	Kém
PABA-ester combination sunscreen:						
Coppenon super	7% octyldimethyl PABA + 3%	Dung dịch dạng	15-18	10-12	Rất tốt	Rất tốt

sữa				
-nt-	15-18	10-14	Rất tốt	Tốt
-nt-	15-20	10-12	Rất tốt	Tốt
-nt-	15-20	8-10	Rất tốt	Tốt
-nt-	15-19	7-8	Tốt	Khá
-nt-	15-20	10-11	Rất tốt	Tốt
Kem màu trắng	15-18	9	Rất tốt	Khá
Kem màu trắng	15-20	14-	Tốt	Rất tốt
Kem màu trắng	15-20	0	Tốt	Khá
"Gen" vàng	10-12	9	Khá	Kém
Kem loãng	15	5-8	Tốt	Tốt
Dung dịch	15-20	8-10	Tốt	Tốt

Bảng 52-5. (tiếp theo)

Shade-15	oxybenzon
Total Eclipse-15	2,5% glyceryl PABA + 2,5% octyldimethyl PABA + 2,5% oxybenzon
MMM-What-A-Tanl	3,0% octyldimethyl PABA + 2,5% benzophenon-3
PreSun - 15 (Waterresistant)	8% padimate) + 3% oxybenzon
Clinique-19	Phenyl-benzimidazo-5-sulfonic acid + 2,5% octyldimethyl PABA
Sundown - 15* (Sunbiock)	7% padimate) + 5% octylsalicylate + 4% oxybenzon
Bain de Soleil	7,0% padimate 0 + 2,5% oxybenzon + 0,5% dioxybenzon
Elizabeth Arden Suncre Creme-15	Padimate 0 + oxybenzon
Estee Lauder - 15	Phenyl-benximidazol - 5 - sulfonic acid + dimethyl PABA
Rubenstein Gold Beauty-15	Ethyl-haxyl-p-methoxycinnamate + octyldimethyl PABA
Block Out-15	7% octyldimethyl PABA + 3% oxybenzon
Shiseido-15	6,5% titanium dioxid + 2,5% octyldimethyl PABA + 0,3% benzophenon - 3

Kem	15-20	10-12	Rất tốt	Tốt
Dung dịch dạng sữa	20-22	10-12	Rất tốt	Tốt
nt	16-20	10-12	Rất tốt	Tốt
Dung dịch dạng sữa	10-12	4-6	Khá	Kém
Dung dịch	10-12	4	Kém	Kém
Dung dịch	3,5-4	2	Kém	Kém
Dung dịch dạng sữa	12-15	6	Khá	Khá
Kem vàng	15	12-13	Rất tốt	Rất tốt
Dung dịch dạng sữa	15-20	12-14	Rất tốt	Rất tốt
kem	6-8	4-6	Tốt	Khá
Kem	10-12	4-6	Tốt	Khá
Kem	4-6	6-8	Tốt	Khá
Kem	10-12	2-4	Tốt	Khá
Kem	10-12	6-8	Tốt	Khá
Kem	10-12	4-6	Tốt	Khá

Bảng 52-5. (tiếp theo)

Non-PABA sunscreens	
Piz Bui-st	5% fthyl-hexyl-p-methoxycinnamate + 3% 2-hydroxy-4-methoxybenzophenon + 4% 2-phenyl - benzimidazol sulfônic acid
Piz Bun-st	5% ethyl-hexyl-p-methoxycinnamat
TIS creen - 15	+3% 2-hydroxy - 4- - methoxybenzophenon
Piz Buin - 4	4.5% ethyl-hexyl-p -methoxycinnamate
UVAL	10% 2-hydroxy-4-methoxy benzophenon-5-sulfonic acid
Copperton	8% homomenthylsalicilate
Ultra Vera-20	Octylmethoxycinnamate + 2-hydroxy
(Cheesebrough - Pon đá)	-4. methoxy-benzophenon
Piz Buin Gletsher crem-15	Cinnamid dibenzoylmet
Piz Bui-12	4.5% octyl-methoxycinamate + 4,45% zinc oxid + 4,5% talc + 2,2% benzophenon - 3
Physical Sunscreens	
A-Fil	Titanium dioxid + zinc oxid
RV Paque	+ talc, kaolin, iron oxid
Shadow	red veterinary petrolarum
Reflecta	
Covermark	
Clinque	

Mục 9. Những biến đổi huyết học

53. THIẾU MÁU

Theo định nghĩa, bệnh nhân thiếu máu là khi giảm rõ rệt khối lượng hồng cầu và giảm tương ứng khả năng vận chuyển oxy của máu. Bình thường khối lượng của máu được duy trì ở một mức độ gần như hằng định. Do đó, thiếu máu là tình trạng giảm nồng độ hồng cầu hay huyết cầu tố ở máu ngoại biên.

Trong một số trường hợp bất thường, những trị số về máu không phản ánh đúng những biến đổi về khối lượng hồng cầu. Thí dụ: lượng huyết cầu tố, hematocrit tăng giả tạo ở những bệnh nhân giảm thể tích huyết tương cấp do chảy máu, bỏng rộng, bài niệu mạnh, hay mất nước nặng. Ngược lại, các trị số máu này có thể thấp giả tạo ở bệnh nhân có tăng thể tích máu, như khi có thai hay suy tim sung huyết.

Những trị số bình thường về máu ở các lứa tuổi được tập hợp ở phần phụ lục. Những trị số máu ở phụ nữ tuổi sinh đẻ thấp hơn nam khoảng 10%. Ở độ cao, trị số máu cao hơn, tương ứng với độ cao chênh trên mặt biển. Thiếu máu có thể được xác định khi trị số máu thấp hơn 10% trị số trung bình của từng giới. Song vì lượng huyết cầu tố bình thường thay đổi ở gần giới hạn, nên việc xác định thiếu máu nhẹ có thể không chắc chắn.

NHỮNG DẤU HIỆU VÀ TRIỆU CHỨNG THIẾU MÁU

Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân thiếu máu phụ thuộc bệnh cơ bản cũng như mức độ nặng và tính chất mạn tính của thiếu máu. Các biểu hiện thiếu máu được giải thích dựa trên cơ sở sinh lý bệnh nêu trong chương này và chương 283. Hầu hết những dấu hiệu và triệu chứng thiếu máu đều tượng trưng cho các điều chỉnh tim mạch và hô hấp, bù trừ lại bằng cách tăng khối lượng hồng cầu. Triệu chứng ở bệnh nhân thiếu máu còn phụ thuộc một số yếu tố. Nếu thiếu máu xảy ra nhanh, không đủ thời gian để đáp ứng bù trừ thì bệnh nhân có nhiều triệu chứng rõ rệt hơn so với trường hợp cũng thiếu máu như vậy, nhưng xảy ra từ từ. Ngoài ra, những điều than phiền của bệnh nhân còn phụ thuộc vào bệnh mạch máu khu trú. Thí dụ: cơn đau thắt ngực, khập khễnh từng cơn, hay thiếu máu não thoáng qua có thể không thấy được sự tiến triển của thiếu máu.

Thiếu máu nhẹ thường không có triệu chứng. Bệnh nhân có thể thấy mệt mỏi, khó thở và đánh trống ngực, đặc biệt sau khi luyện tập. Bệnh nhân thiếu máu nặng thường có biểu hiện triệu chứng khi nghỉ ngơi và không chịu đựng được sự gắng sức. Khi huyết cầu tố dưới 7,5g/dL, công suất tim lúc nghỉ tăng rõ rệt, cả về nhịp tim lẫn cung lượng. Bệnh nhân có thể nhận biết được tình trạng tăng huyết động này, than phiền là đánh trống ngực hay mạch đập mạnh. Triệu chứng suy tim có thể xuất hiện nếu mức dự trữ cơ tim của bệnh nhân bị suy giảm.

Triệu chứng thiếu máu nặng còn biểu hiện ở cơ quan khác. Bệnh nhân thường kêu chóng mặt, đau đầu, từng bị ngất, ù tai hay hoa mắt. Nhiều bệnh nhân bị kích thích, khó ngủ hay kém tập trung. Vì luồng máu ở da giảm nên bệnh nhân thường thấy lạnh. Người ta quy những triệu chứng dạ dày - ruột như chán ăn, khó tiêu, nôn hay nhu động ruột không đều là do lưu thông máu ở nội tạng kém. Phụ nữ thường bị rối loạn kinh nguyệt, kể cả mất kinh cũng như chảy máu nhiều. Nam giới có thể than phiền là liệt dương hay thiếu năng lực tình dục.

Những dấu hiệu thực thể Triệu chứng *xanh xao* thường thấy ở bệnh nhân thiếu máu. Tuy nhiên, giá trị của triệu chứng này bị giới hạn vì có nhiều yếu tố ảnh hưởng tới màu sắc da. Độ dày và cấu trúc của da thay đổi nhiều tùy theo cá thể. Hơn nữa, luồng máu tối đa có thể biến động lớn. Người bình thường sẽ tái xám khi tưới máu ở da ít, nhưng bệnh nhân thiếu máu có thể ửng đỏ khi quá nóng hay ở giai đoạn kích động. Nồng độ melanin là một yếu tố quan trọng nữa xác định màu sắc da. Những người có nước da nhạt màu trông có vẻ xanh xao,

mặc dù họ không thiếu máu. Ngược lại, triệu chứng xanh xao khó phát hiện ở những người nhiễm sắc tố. Hơn nữa, những bệnh nhiễm sắc tố melanin mắc phải (như bệnh Addison, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô) hay vàng da có thể gây trở ngại cho việc phát hiện triệu chứng xanh xao. Tuy thế, ngay cả ở người da đen, biểu hiện thiếu máu cũng có thể phát hiện được dựa vào màu sắc lòng bàn tay, tổ chức không phải dưới da như niêm mạc miệng, móng tay chân và kết mạc. Màu sắc nếp gấp lòng bàn tay là một dấu hiệu hữu ích. Khi màu nếp gấp tái nhợt như da xung quanh, lượng huyết cầu tố của bệnh nhân thường dưới 7g/dL.

Có hai yếu tố làm tăng mức xanh xao ở bệnh nhân thiếu máu. Trước tiên là giảm nồng độ huyết cầu tố ở máu tưới da và niêm mạc. Tiếp theo là sự chuyển hướng máu từ da và tổ chức ngoại biên để tăng máu tưới các cơ quan cần thiết cho đời sống. Sự phân phối lại luồng máu là một kiểu bù trừ quan trọng thiếu máu.

Những dấu hiệu thực thể khác của thiếu máu là tim đập nhanh, áp lực mạch rộng và tăng động lực vùng trước tim, nhất là ở ổ động mạch phổi. Có thể thấy rung tĩnh mạch ở vùng mạch cổ. Những biểu hiện ở tim mất đi nếu chữa khỏi thiếu máu. Ở bệnh nhân thiếu máu tan máu thường có vàng da, lách to và đôi khi có loét nông ở da vùng xương cổ chân.

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN THIẾU MÁU

Khi đánh giá bệnh nhân thiếu máu, người thầy thuốc cần tiến hành theo một trình tự để có được chẩn đoán đúng mà chỉ cần làm thủ nghiệm và thủ thuật ít nhất. Cũng như trong các lĩnh vực lâm sàng khác, hỏi bệnh sử toàn diện và khám thực thể tỉ mỉ có ý nghĩa quan trọng trong tiếp cận ban đầu với bệnh nhân thiếu máu. Thí dụ: bệnh sử gia đình có di truyền trội là một bằng chứng hỗ trợ cho chẩn đoán bệnh hồng cầu hình cầu di truyền. Có tiếng thổi ở tim và lách to đặt ra khả năng bệnh nhân thiếu máu bị viêm màng tim bán cấp.

Để đánh giá bệnh nhân thiếu máu phải dựa vào hiểu biết về sinh lý bệnh nêu lên ở chương 283. Như trong bảng 53-1, trước tiên thầy thuốc lâm sàng phải xem có phải thiếu máu là do giảm sản hồng cầu hay do tăng phá hủy hồng cầu hay không. Ngoài ra, bao giờ cũng phải xem mất máu là do nguyên nhân duy nhất hay còn yếu tố phối hợp nào khác. Xét nghiệm tìm máu trong phân là phần không thể thiếu trong việc thăm khám tất cả mọi bệnh nhân thiếu máu. Kết quả xét nghiệm bước đầu có thể giúp chẩn đoán thiếu máu là do giảm sinh hồng cầu tuần hoàn hay do tan máu.

Đếm hồng cầu lưới là xét nghiệm tốt để trả lời câu hỏi này. Khi nhuộm tươi máu ngoại biên, hồng cầu 1 đến 2 ngày tuổi sẽ có một lưới màu tím đỏ tụ tập ở ribosom. Tăng hồng cầu lưới phản ánh tăng giải phóng tế bào non từ tủy xương. Mức độ tăng sinh hồng cầu có thể đánh giá bằng cách xác định chỉ số hồng cầu lưới, sử dụng hematocrit hay thể tích khối huyết cầu. Cách tính như sau:

$$\text{Chỉ số hồng cầu lưới} = \text{\% hồng cầu lưới} \times \frac{\text{Hematocrit bệnh nhân}}{\text{Hematocrit bình thường}}$$

Cách này chưa tính đến sự phân bố hồng cầu lưới giữa tủy xương và máu ngoại biên. Khi tủy bị kích thích mạnh, hồng cầu lưới tủy đi vào máu tuần hoàn sớm là vì tuần hoàn của "hồng cầu lưới di chuyển" này ở máu ngoại biên kéo dài, nên chỉ số hồng cầu lưới phải chia cho 2. Chỉ số này thay đổi từ 1,5 đến 3, phụ thuộc vào mức độ thiếu máu và mức độ kích thích erythropoietin. Nếu có nguyên hồng cầu có nhân kết đặc ở máu ngoại biên thì điều đó chứng tỏ có hiện tượng giải phóng sớm các tế bào tiền thân của hồng cầu vào tuần hoàn. Trên tiêu bản thường lệ hồng cầu lưới di chuyển xuất hiện nhiều hơn số trung bình và có nguyên hồng cầu đa sắc.

Sự giảm sinh hồng cầu được phản ánh bằng số hồng cầu lưới thấp một cách không thích hợp. Ngược lại, tăng hồng cầu sẽ gợi ý có tan máu. Trừ khi (1) đáp ứng hồng cầu lưới quá nhanh thấy ở bệnh nhân xuất huyết, (2) tăng hồng cầu lưới ở bệnh nhân sinh hồng cầu kém hồi phục (như bệnh nhân thiếu máu ác tính đã được tiêm vitamin B12 một tuần lễ trước), và (3) tăng hồng cầu lưới từ nhẹ đến vừa phải (3 đến 7%) trong bệnh thiếu máu do giảm năng tạo tủy xương, sự tăng giải phóng tế bào là hậu quả của biến đổi ở chất đệm của tủy do khối u, xơ hóa hay u hạt. Các trường hợp ngoại lệ này thường dễ dàng được đánh giá trong chẩn đoán ban đầu bệnh nhân thiếu máu. Ngoài ra, một số xét nghiệm mô tả dưới đây giúp ích cho việc xác định tan máu. Định lượng bilirubin không kết hợp ở huyết thanh giúp ích chẩn

đoán tình trạng tăng vỡ hồng cầu. Khi có thông tin rồi, ta sẽ đi đến chẩn đoán nguyên nhân đặc hiệu.

Ba loại thăm dò cơ bản bổ sung sau đây là những thăm dò có tầm quan trọng mấu chốt trong tiếp cận ban đầu với bệnh nhân thiếu máu: tính *chỉ số hồng cầu, xét nghiệm tiêu bản máu ngoại biên*, và trong nhiều trường hợp, *xét nghiệm tủy xương.*

Các chỉ số hồng cầu Có thể tính các chỉ số hồng cầu bằng cách xác định hematocrit, lượng huyết cầu tố, và số hồng cầu.

Bảng 53-1. Đánh giá bước đầu thiếu máu



Do hematocrit hay thể tích khối huyết cầu là biện pháp đơn giản nhất và chính xác để xác định nồng độ hồng cầu trong máu. Nguyên tắc chung là lấy một mẫu máu chống đông vào một ống mao quản, một đầu bịt kín và đem ly tâm. Thể tích khối huyết cầu là tỷ lệ của thể tích khối hồng cầu trên thể tích toàn bộ. Nồng độ huyết cầu tố có thể xác định bằng quang phổ kế, bằng phương pháp hấp thụ cyanmethemoglobin ở bước sóng đặc hiệu. Với kỹ thuật đếm hồng cầu tự động, nhiều chỉ số hồng cầu được tính rất chính xác, dễ thực hiện ở hầu hết các bệnh viện và khoa xét nghiệm lâm sàng. Máy tính điện tử tính trực tiếp số lượng hồng cầu (SLHC/mL) và thể tích hồng cầu trung bình (TTHCTB):

$$\text{TTHCTB (fl)} = \frac{\text{Hematocrit (l/l)}}{\text{(SLHC/mL)} \times 10^{-9}}$$

Máy có thể tính thể tích khối huyết cầu (TTHC) từ TTHCTB cà SLHC/mL. Ngoài ra, nồng độ huyết cầu tố được đo trực tiếp trên một kênh riêng. Nồng độ huyết cầu tố hồng cầu (NDHCTHC) được tính như sau:

$$\text{NDHCTHC (g/dL)} = \frac{\text{Hb(g/dL)}}{\text{Hematocrit (l/l)}}$$

Chỉ số hồng cầu thứ ba là huyết cầu tố trung bình hồng cầu (HCTTBHC) được xác định như sau:

$$\text{HCTTBHC (pg)} = \frac{\text{Hb(g/dL)}}{\text{(SLHC/mL)} \times 10^{-2}}$$

Khi dùng bằng máy tính điện tử, thì giá trị NDHCTTBHC không chắc chắn nên ít được dùng cho lâm sàng. Hệ thống tự động cung cấp đồng thời lượng huyết cầu tố, số lượng hồng cầu, thể tích khối huyết cầu và ba chỉ số hồng cầu (TTHCTB, NDHCTHC, và HCTTBHC).

Trong bảng 53-2, TTHCTB có lợi ích đặc biệt trong phân loại thiếu máu do giảm sinh hồng cầu. Thiếu máu hồng cầu nhỏ TTHCTB thấp. Xét nghiệm hiển vi thấy hồng cầu nhỏ, nhạt màu.

Bảng 53-2. Thiếu máu do giảm sinh hồng cầu

Chỉ số hồng cầu	Tủy	Xét nghiệm bổ sung	Chẩn đoán
Nhược sắc, hồng cầu nhỏ (TTHCTB giảm)	O sắt	Fe giảm, khả năng gắn sắt toàn phần tăng (KNGSTP)	Thiếu sắt
	Sắt +	HbA2 tăng, HbF tăng	β-Thalasemi
	Nguyên bào sắtvòng	HbA2 giảm	Thiếu máu nhiễm sắt
Hồng cầu to (TTHCTB tăng)	Nguyên hồng cầu khổng lồ	B12 huyết thanh giảm	Thiếu vitamin B12
		Thiếu toan dịch vị	Thiếu máu ác tính
		Folat huyết thanh giảm	Thiếu acid folic
Dẳng sắc, hồng cầu bình thường	Bình thường	Fe giảm, KNGSTP giảm	Thiếu máu do viêm
		Creati nin tăng	nhiễm mạn tính
		Nghiệm pháp chức năng	Thiếu máu do ure cao
		gan bất thường	Thiếu máu do bệnh gan
		T4 giảm	Thiếu máu do suy giáp trạng (phù viêm)
Nguyên hồng cầu có nhân kết đặc, hồng cầu hình giọt nước	Bất sản	Giảm toàn thể huyết cầu	Thiếu máu bất sản
	U thâm nhiễm, u lympho, v.v...		Giảm năng tạo tủy xương
	Xơ hóa	Phosphataza kiềm bạch cầu tăng	Dị sản tủy

Ngược lại, trong thiếu máu hồng cầu to, TTHCTB cao, xét nghiệm hiển vi thấy hồng cầu hình bầu dục to. Không như trong thiếu máu giảm sinh, gần như các thiếu máu tan máu có hồng cầu bình thường hay hồng cầu hơi to, do xu hướng có nhiều hồng cầu trẻ. Trừ trường hợp thalasemi thể nặng, còn hồng cầu nhỏ thường kèm cơn tan máu nhanh.

Xét nghiệm máu đàn Trong việc đánh giá bệnh nhân thiếu máu, thầy thuốc phải để thời gian để xem hình ảnh máu ngoại biên đã nhuộm. Hình A5-1 đến A5-12 cho thấy những thí dụ về bất thường hình thái hồng cầu gặp trong một số loại thiếu máu. Nhiều chi tiết có thể bỏ qua vì mục đích ban đầu xét nghiệm tiêu bản chỉ để phân loại bạch cầu. Ngoài ra, thầy thuốc lâm sàng có thể quan sát tiêu bản với ý định quan sát kỹ những bất thường đặc hiệu. Như gợi ý ở trên, xét nghiệm cần xác định kỹ kích thước, màu sắc hồng cầu để ước tính các chỉ số hồng cầu. Ngoài các trị số tính toán chỉ số hồng cầu ra, xét nghiệm hiển vi còn có thể phát hiện sự thay đổi kích thước hồng cầu (hồng cầu không đều) hay hình dáng (hồng cầu biến dạng), những thay đổi này giúp ích cho việc chẩn đoán các loại thiếu máu đặc hiệu. Xét nghiệm máu đàn đặc biệt quan trọng để đánh giá bệnh nhân bị tan máu. Hầu hết thiếu máu tan máu có bất thường đặc hiệu về hình thái. Cuối cùng, xét nghiệm này còn có thể mang lại lợi ích không ngờ. Nếu phát hiện thấy cuộn hồng cầu thì hướng tới chứng loạn protein - huyết xảy ra ở bệnh đa u tủy. Xét nghiệm máu đàn có thể phát hiện đầu mối bước đầu của tình trạng giảm tiểu cầu.

Xét nghiệm tủy xương Xét nghiệm hiển vi tủy xương thường được chỉ định trong các trường hợp thiếu máu chưa rõ nguyên nhân. Xét nghiệm tủy xương có ý nghĩa đặc biệt trong thiếu máu do giảm sinh. Đánh giá số lượng và chất lượng hồng cầu non có thể biết được thiếu hụt giảm sinh tế bào tiên phát hay không. Sinh thiết tủy, đặc biệt có lợi để ước lượng khái quát về tế bào. Phân loại bình thường các tế bào có nhân trong tủy được trình bày trong phần phụ lục. Tỷ lệ bạch cầu tủy (M) trên hồng cầu

non (E) bình thường là vào khoảng 2:1, song có thể tăng giả tạo do lẫn cả bạch cầu tuần hoàn vào. Tỷ lệ này tăng ở bệnh nhân có nhiễm khuẩn, phản ứng bạch cầu, tăng sinh ác tính tế bào tuỷ. Hiếm gặp hơn, tỷ lệ M/E tăng do giảm sinh đơn thuần các nguyên hồng cầu. Tỷ lệ M/E giảm, chứng tỏ có sự tăng sản dòng hồng cầu tủy (thấy trong tan máu hay chảy máu) hay tạo hồng cầu không hiệu năng (như trong thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ và thiếu máu nguyên hồng cầu sắt). Về hình thái, có thể thấy hiện tượng kém trưởng thành như thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. Xét nghiệm tủy xương cũng rất quan trọng để phát hiện những thâm nhiễm tế bào như trong bệnh bạch cầu, u limpho hay u đa tuỷ. Để xác định bệnh u, xơ hóa hay bệnh u hạt thường phải làm sinh thiết. Một số tiêu bản tủy phải nhuộm xanh Prussian. Ngoài ra, để đánh giá dự trữ sắt, cần nhuộm sắt để tìm các nguyên bào sắt.

THIẾU MÁU DO MẤT MÁU

Biểu hiện lâm sàng thiếu máu do mất máu thay đổi tùy theo vị trí, mức độ và tốc độ chảy máu. Chảy máu bạo phát (fulminant) cấp diễn gây sốc giảm thể tích, ngược lại chảy máu kín đáo mạn tính thì gây thiếu máu thiếu sắt.

Biểu hiện chung của bệnh nhân chảy máu cấp là các dấu hiệu và triệu chứng thiếu oxy và giảm thể tích thứ phát. Tùy mức độ trầm trọng của quá trình mất máu, bệnh nhân bị ốm yếu, mệt mỏi, đau đầu nhẹ, sững sờ hay hôn mê, xanh xao, vã mồ hôi và kích thích. Trường hợp mất máu cấp thì có biểu hiện tim mạch (chương 29). Bệnh nhân hạ huyết áp, tim đập nhanh, tương ứng với mức độ chảy máu.Đánh giá các triệu chứng khi thay đổi tư thế cũng giúp ích trong việc đánh giá bệnh nhân mất máu cấp. Nếu mạch tăng 25% hay hơn, huyết áp tâm thu giảm từ 20mmHg trở lên khi thay đổi từ tư thế nằm sang tư thế ngồi, chứng tỏ bệnh nhân bị giảm thể tích máu rõ (mất máu trên 1000ml), đòi hỏi truyền thay thế tức thì. Mất máu cấp trên 1500ml, sẽ dẫn đến trụy tim mạch.

Nếu mất máu cấp và mới xảy ra thì thể tích khối huyết cầu hay huyết cầu tố máu ngoại biên giảm không rõ, vì khối hồng cầu và thể tích huyết tương giảm song song. Bạch cầu thường tăng vừa phải và có công thức "chuyển trái". Tiểu cầu có thể tăng cả trong trường hợp chảy máu cấp lẫn mạn tính. Vài ngày sau khi chảy máu cấp, hồng cầu lưới thường tăng, đôi khi có nguyên hồng cầu ở máu ngoại biên. Vì hồng cầu trẻ nhiều hơn hồng cầu già nên chỉ số hồng cầu hơi lớn (TTHCTB = 95 đến 105fl). Hồng cầu lưới tăng nếu tiếp tục mất máu, cho tới khi dự trữ sắt tiêu kiệt. Trường hợp chảy máu trong có thể có tăng bilirubin không kết hợp, do tăng dị hóa hem từ hồng cầu ở ngoài mạch. Những bệnh nhân mất máu cấp diễn đường dạ dày-ruột thường tăng nitrogen ure máu do giảm dòng máu qua thận và có thể do hấp thu protein từ máu bị tiêu hủy.

Điều quan trọng đối với bệnh nhân mất máu là phải tiến hành điều trị thay thế kịp thời, không để chậm trễ. Cần đặt một đường truyền tĩnh mạch. Trong khi định nhóm máu và làm phản ứng chéo, có thể cho truyền dung dịch muối, lactat Ringer hay dung dịch dạng keo như albumin 5% để điều trị giảm thể tích. Sau đó truyền máu toàn phần càng sớm càng tốt. Theo dõi những dấu hiệu sống và áp lực tĩnh mạch trung tâm để xác định số lượng bù thể tích cho thích hợp. Trong khi tiến hành các biện pháp cấp cứu , phải chẩn đoán vị trí xuất huyết. Nếu chảy máu không giải thích được, phải tiến hành thăm dò đông máu. Để xác định chảy máu đường dạ dày-ruột có khi cần phải đưa một ống thông mũi-dạ dày để thăm dò. Thăm dò điện quang có thể xác định được vị trí chảy máu ruột cũng như chảy máu sau phúc mạc.

Mất máu mạn tính thường do tổn thương ở đường dạ dày-ruột hay tử cung. Xét nghiệm phân tìm máu kín đáo (khó thấy) cũng quan trọng để chẩn đoán thiếu máu. Khi cần thiết phải xét nghiệm hàng loạt mẫu phân trong một thời gian dài, vì chảy máu ở dạ dày-ruột thường xảy ra từng lúc. Những biểu hiện huyết học của mất máu mạn tính là những biểu hiện của thiếu máu thiếu sắt, được mô tả chi tiết ở chương 284.

THIẾU MÁU DO GIẢM SINH HỒNG CẦU

Như trong bảng 53-2, những chỉ số hồng cầu rất hữu ích để phân loại thiếu máu do giảm sinh hồng cầu. Có thể phân ra ba nhóm chủ yếu: hồng cầu nhỏ, hồng cầu to và hồng cầu bình thường.

Thiếu máu hồng cầu nhỏ bao gồm thiếu máu thiếu sắt (chương 284), thiếu máu nguyên hồng cầu sắt (chương 284) và thalasemi (chương 288). Nói chung, thiếu máu hồng cầu nhỏ là biểu hiện của sự tổng hợp không hiệu quả ba thành phần chủ yếu của

huyết cầu tố: sắt, porphyrin và globin. Vì huyết cầu tố chiếm trên 90% protein trong hồng cầu, do đó khi thiếu hụt tổng hợp huyết cầu tố thì hồng cầu nhỏ, nhạt màu. Sự sinh hồng cầu cũng không hiệu quả một phần (chương 283). Thêm vào đó, thiếu máu do viêm nhiễm mạn tính và bệnh ác tính, hồng cầu cũng hơi nhỏ (chương 286), nguyên do vì thiếu sắt. Tuy nhiên, trong các trường hợp này đa số là hồng cầu bình thường, như trong bảng phân loại 53-2. Định lượng sắt huyết thanh, khả năng gắn sắt toàn phần và đánh giá dự trữ sắt ở tuỷ sẽ giúp chẩn đoán phân biệt những bệnh thiếu máu này.

Thiếu máu hồng cầu to thường phối hợp với nguyên hồng cầu khổng lồ ở tuỷ. Hầu hết các trường hợp do thiếu vitamin B12 hay acid folic đều gây suy giảm sao chép DNA, đặc biệt ở những tế bào có tỷ lệ đổi mới cao. Vì sự trưởng thành của nhân chậm hơn sự phát triển của tương bào, nên trong tủy xương sản sinh nhiều hồng cầu to. Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ được đề cập tỉ mỉ trong chương 285. Cũng như thiếu máu hồng cầu nhỏ, thiếu máu hồng cầu to là do kém trưởng thành phối hợp với sinh hồng cầu không hiệu năng. Hồng cầu to tăng vừa phải còn thấy ở bệnh nhân bị bệnh gan, giảm năng giáp trạng, mất máu cấp, thiếu máu tan máu, thiếu máu bất sản, nghiện rượu. Trong các trường hợp này không thấy nguyên hồng cầu ở tuỷ. Những hồng cầu to trong bệnh gan, giảm năng tuyến giáp còn liên quan với tăng lắng đọng lipid ở màng hồng cầu nữa.

Thiếu máu giảm sinh hồng cầu bình thường bao gồm một nhóm bệnh khác nhau. Như trong bảng 53-2, nhóm bệnh này có thể chia thành hai loại: thứ phát sau một số bệnh cơ bản và do bệnh ở tủy xương.

Bệnh nguyên thủy ở tủy xương có thể chẩn đoán bằng xét nghiệm chọc hút và sinh thiết tuỷ. Trong nhóm thiếu máu này thường có kèm giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Giảm toàn bộ huyết cầu ở mức nhẹ có thể thấy trong cường lách và thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. Thiếu máu bất sản và giảm năng tạo tủy xương sẽ đề cập trong chương 290.

Chẩn đoán thiếu máu thứ phát sau một số bệnh cơ bản thường không phức tạp. Trước trường hợp thiếu máu hồng cầu bình thường mà chưa giải thích được thì phải tìm ngay bệnh cơ bản như suy thận mạn, nhiễm khuẩn, hay bệnh phù niêm. Nếu có các tình trạng bệnh như trên, người thầy thuốc bắt buộc phải tìm xem có các yếu tố khác như mất máu hay thiếu dinh dưỡng góp phần làm bệnh nhân thiếu máu không. Nói chung thiếu máu do bệnh gan, viêm nhiễm mạn tính hay bệnh nội tiết thường chỉ vừa phải . Song, không như các thiếu máu "thứ phát" khác, thiếu máu do suy thận mạn có thể nặng. Tất cả các loại thiếu máu này được bàn đến chi tiết hơn trong chương 286.

THIẾU MÁU TAN MÁU

Thiếu máu tan máu (Bảng 53-3) gặp ít hơn thiếu máu do giảm sinh hồng cầu. Mặc dầu thiếu máu tan máu là một nhóm thiếu máu gồm nhiều bệnh khác nhau, song biểu hiện lâm sàng thiếu máu tan máu có nhiều điểm chung giống nhau. Những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhân thiếu máu tan máu đã được nêu tóm tắt ở phần trên.

Hàng loạt nghiệm pháp xác định sự tăng phá hủy hồng cầu. Đếm hồng cầu lưới là một nghiệm pháp đơn giản có giá trị nhất. Ở bệnh nhân tan máu, hầu như hồng cầu lưới luôn luôn tăng. Có nhiều loại nghiệm pháp huyết thanh và nước tiểu để giúp xác định sự xuất hiện và mức độ tan máu. Haptoglobin và bilirubin không kết hợp là xét nghiệm đặc biệt có giá trị (Bảng 53-1). Những nghiệm pháp khác được mô tả chi tiết trong chương 287 và tóm tắt trong bảng 287-2.

Phân loại thiếu máu tan máu

Khi đã xác định có tan máu, một loạt các xét nghiệm có giá trị xác định chẩn đoán đặc hiệu. Một số xét nghiệm đó được liệt kê trong bảng 53-3. Không có lĩnh vực nội khoa nào khác lại có thể có thăm dò chẩn đoán chi tiết hơn và có hiệu quả hơn. Các thầy thuốc lâm sàng cần sử dụng theo trình tự các nghiệm pháp sẵn có. Nhóm bệnh phức tạp này sẽ dễ được tiếp cận chẩn đoán như sử dụng cách phân loại ngắn gọn và dễ thức hiện. Thiếu máu tan máu có thể phân nhóm trong nhiều cách: bẩm sinh với mắc phải, trong mạch với ngoài mạch, hay khuyết tật cấu trúc giải phẫu của hồng cầu. các loại thiếu máu tan máu khác được mô tả trong chương 287.

Bảng 53-3. Thiếu máu tan máu

Tiêu bản máu đàn	Xét nghiệm bổ xung	Chẩn đoán
Hồng cầu mảnh hình chụp		Thiếu máu tan máu do chấn thương
Hồng cầu hình cầu	Nghiệm pháp Coombs+	Thiếu máu tan máu miễn dịch
	Sức bền thẩm thấu tăng	Hồng cầu hình cầu di truyền
Hồng cầu hình cựa	Nghiệm pháp chức năng gan bất thường	Thiếu máu hồng cầu hình cựa
	Tiêu Sucroza +	Đái huyết cầu tố kịch phát ban đêm
Hồng cầu hình liềm	Tiêu bản hồng cầu hình liềm	Hội chứng hồng cầu hình liềm
Hồng cầu hình bia	Điện di huyết cầu tố bất thường	HbC,D,v.v...
Thể Heinz	Điện di Hb bất thường	Thiếu máu tan máu thể Heinz bẩm sinh
	G6PD giảm	Thiếu Gluco 6 phosphat dehydrogenaza(G6PD).

PHƯƠNG DIỆN ĐIỀU TRỊ

Cũng như các bệnh khác, điều trị thiếu máu có hiệu quả hay không còn phụ thuộc chẩn đoán, không có lý do gì cho các thuốc tạo máu như sắt, vitaminB12, hay axit folic khi chưa có bằng chứng hay biết trước có thiếu các chất đó. Mặc dầu việc cho bừa bãi vitamin B12 không gây độc song đã làm cho cả thầy thuốc lẫn bệnh nhân yên lòng một cách sai lầm. Ngược lại, sử dụng không hợp lý các chế phẩm sắt trong thời gian dài có thể có hại, gây ra tình trạng thừa sắt. Còn pyridoxin chỉ dùng cho bệnh nhân thiếu máu nguyên hồng cầu sắt.

Nhiều loại thiếu máu có thể chữa khỏi nếu nguyên nhân thúc đẩy bệnh được phát hiện và loại trừ. Nếu thuốc hay độc tố là nguyên nhân, thì khi loại bỏ thuốc hay hóa chất đó, bệnh sẽ hoàn toàn bình phục.

Hậu quả của thiếu máu "thứ phát" phụ thuộc bệnh cơ bản có thể chữa được hay không. Thiếu máu do bệnh nội tiết hay nhiễm khuẩn có thể đáp ứng thuận lợi với việc điều trị hợp lý. Thiếu máu do bệnh ác tính đôi khi chữa khỏi khi khối u ban đầu được loại bỏ. Một trong những kết quả ngoạn mục của ghép thận thành công là "thiếu máu do ure cao" được chữa khỏi tức thì. Trong các bệnh mạn tính như xơ gan hay viêm khớp dạng thấp, thiếu máu hầu như tồn tại cùng với bệnh chính.

Những bệnh nguyên thủy tại tủy xương như thiếu máu bất sản, hay thiếu máu do giảm năng tạo tủy xương thường không hồi phục và phải điều trị bằng các biện pháp hỗ trợ. Các androgen đôi khi được sử dụng để được điều trị nhóm thiếu máu này, song hiệu quả còn giới hạn. Nhiều bệnh nhân phải truyền hồng cầu và tiểu cầu. Vì những bệnh này có tiên lượng xấu nên điều hợp lý là tiếp cận điều trị tiệt căn như đã mô tả trong chương 290 và 291, ghép tủy xương và thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng để điều trị các trường hợp thiếu máu bất sản nặng và bệnh bạch cầu cấp.

Cần cân nhắc một số yếu tố để xem bệnh nhân có phải truyền máu hay không. Nguy cơ và biến chứng của truyền các sản phẩm máu được nêu trong chương 282. Bệnh nhân thiếu máu mạn tính, lâu năm có thể bù trừ bằng nhiều cách, đã đề cập ở trên trong chương này. Tình trạng giảm khối hồng cầu đáng kể có thể chịu đựng tốt được, nhất là ở bệnh nhân trẻ hay ít đi lại. Ít khi phải chỉ định truyền máu cho

bệnh nhân thiếu máu mạn tính mà huyết cầu tố bằng hay trên 9g/dL. Có thể tiết kiệm truyền máu cho bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt với các yếu tố đặc hiệu như sắt, acid folic hay vitamin B12. Nếu thiếu máu gây suy tim sung huyết từng đợt hay thiếu máu cơ tim, phải chỉ định truyền khối hồng cầu ngay, song phải thận trọng. Nói chung chỉ truyền máu toàn phần cho bệnh nhân giảm thể tích máu.

Corticosteroid chỉ có vai trò giới hạn trong điều trị thiếu máu, nó không có tác dụng kích thích sinh hồng cầu. Glucocorticoid, liều cao được chỉ định để điều trị thiếu máu tan máu miễn dịch, ban xuất huyết huyết khối giảm tiểu cầu và thiếu máu hồng cầu hình cựa. Mặt khác, steroid phải chỉ định hạn chế, trừ trường hợp bắt buộc phải dùng.

Cắt lách được chỉ định để điều trị một số thiếu máu tan máu. Kết quả cắt lách liên quan với mức độ bất thường hay khuyết tật ở hồng cầu. Cắt lách hầu như chữa khỏi bệnh tăng hồng cầu hình cầu di truyền. Cắt lách có thể có một số hiệu quả trong bệnh nhân thiếu máu tan máu miễn dịch, lách to sung huyết, thiếu máu hồng cầu hình cựa và một số bệnh huyết cầu tố và bệnh enzym. Lách to cũng được đề cập đến trong điều trị ban xuất huyết khối-giảm tiểu cầu. Biến chứng và tử vong do phẫu thuật cắt lách chọn lọc rất ít. Hãn hữu có bệnh nhân bị áp xe dưới cơ hoành trái. Sau cắt lách, trẻ nhỏ dễ có nguy cơ bị nhiễm khuẩn huyết nặng. Biến chứng này rất hiếm ở người lớn. Sau cắt lách thường có tăng tiểu cầu sớm, nhưng thường chỉ thoáng qua. Ở bệnh nhân tiếp tục tan máu hay bệnh tăng sinh tủy (chương 289), tình trạng tăng tiểu cầu thường tồn tại lâu, có thể gây hiện tượng huyết khối tắc mạch.

54. CHẢY MÁU VÀ HUYẾT KHỐI

Xuất huyết, huyết khối trong mạch và nghẽn mạch là những biểu hiện lâm sàng của nhiều bệnh. Hệ thống cầm máu làm hạn chế tình trạng mất máu do tác động điều hòa của các yếu tố thành mạch, tiểu cầu tuần hoàn và các protein huyết tương. Song, khi bệnh hay chấn thương gây thương tổn các động mạch và tĩnh mạch lớn thì có thể gây chảy máu nhiều, mặc dầu hệ thống cầm máu bình thường. Ít gặp hơn, xuất huyết do một bẩm sinh hay mắc phải của chính bộ máy cầm máu. Phần lớn những bệnh chảy máu này hiện nay đã được nhận biết.

Ngoài ra, rối loạn hệ thống cầm máu còn gây ra huyết khối và nghẽn mạch, lấm giảm luồng máu tới các bộ phận dễ nguy hiểm như não và cơ tim. Mặc dầu còn ít hiểu biết về sinh lý bệnh của huyết khối hơn suy giảm cầm máu, song, ta vẫn nhận biết được một số nhóm bệnh nhân có thiên hướng dễ bị huyết khối và nghẽn mạch; như những bệnh nhân (1) bất động sau phẫu thuật (2), suy tim sung huyết mạn tính, (3) bệnh xơ mạch, (4) bệnh ác tính, hay (5) người có thai. Phần lớn những bệnh nhân "dễ bị huyết khối" đó không phát hiện thấy rối loạn cầm máu. Tuy nhiên, có một số bệnh nhân lại thấy có "tình trạng dễ tăng đông" hay "tiền huyết khối", dễ bị huyết khối tái diễn.

Những biểu hiện chủ yếu của rối loạn cầm máu gây chảy máu hay huyết khối được thảo luận ở phần dưới, cùng với phần tiếp cận chẩn đoán lâm sàng và đánh giá bệnh nhân. Tiền sử bệnh nhân, cũng như cách xuất hiện xuất huyết, vị trí xuất huyết, tiền sử chảy máu gia đình, tiền sử dùng thuốc sẽ giúp chẩn đoán đúng bệnh. Khám thực thể có thể xác định được chảy máu ở da hay biến dạng khớp do tụ máu khớp trước đây. Tuy vậy, cuối cùng thì các rối loạn chảy máu cũng được chẩn đoán nhờ các xét nghiệm. Trước hết người ta dùng các thử nghiệm sàng lọc tổng quát để xác định một bệnh hệ thống, sau đó bổ sung các xét nghiệm đặc hiệu về các yếu tố đông máu, chức năng tiểu cầu để đi tới chẩn đoán chính xác.

Có thể nhận biết được bệnh nhân có tình trạng dễ tăng đông hay tiền huyết khối bằng cách khai thác tiền sử cẩn thận. Có ba đầu mối quan trọng để chẩn đoán: (1) có nhiều đợt huyết khối tắc mạch không có yếu tố tiền đề rõ ràng, (2) tiền sử huyết khối gia đình, và (3) có bằng chứng huyết khối tắc mạch lúc tuổi trưởng thành và khi còn trẻ. Tuy vậy, chưa có thử nghiệm sàng lọc lâm sàng nào có ích đối với tình trạng tiền huyết khối cả, song, một số rối loạn tiền huyết khối có thể được chẩn đoán bằng các thử nghiệm miễn dịch, chức năng đặc hiệu.

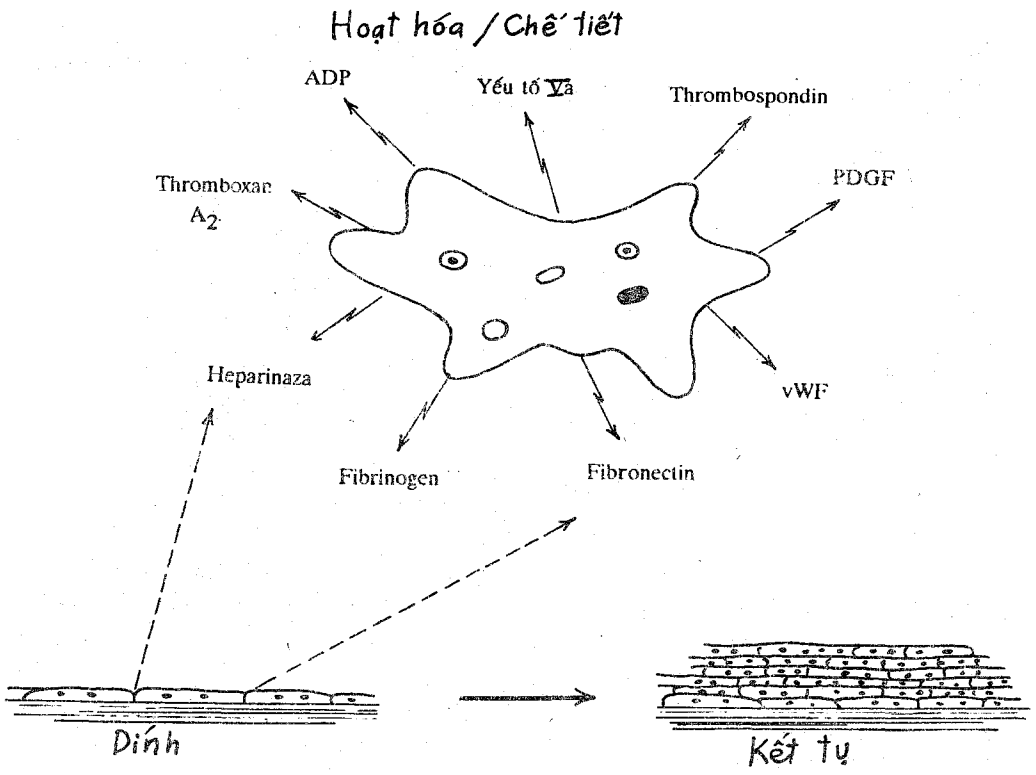
CẦM MÁU BÌNH THƯỜNG

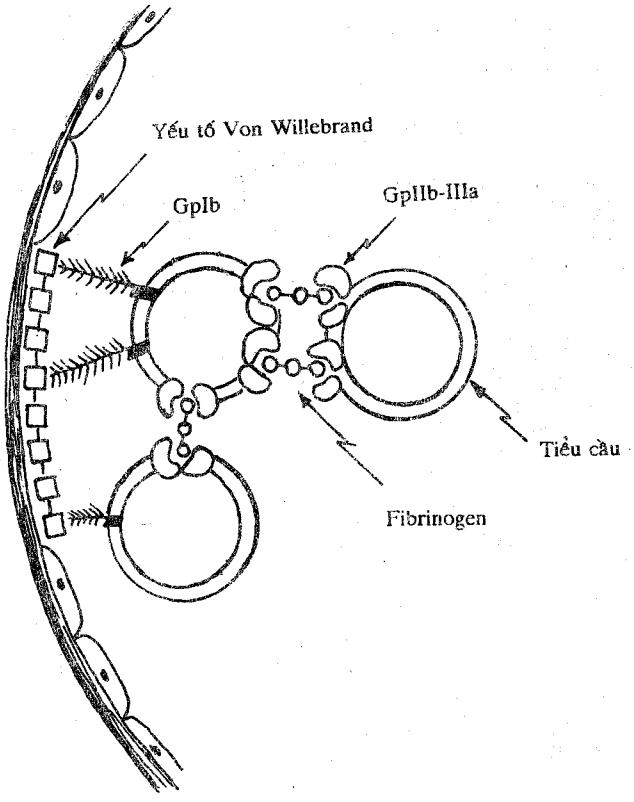
Muốn chẩn đoán và điều trị chính xác bệnh nhân chảy máu hay huyết khối, cần hiểu biết bệnh sinh cầm máu. Qúa trình cầm máu có thể chia cầm máu sơ cấp và cầm máu thứ cấp. Khi chấn thương, phẫu

thuật hay bệnh làm phá vỡ lớp nội mô mạch máu, máu thoát ra tổ chức liên kết dưới nội mô. *Cầm máu sơ cấp* bao gồm sự hình thành nhanh những nút tiểu cầu ở nơi tổn thương. Quá trình này xảy ra nhanh trong vòng vài phút sau khi tổn thương và rất quan trọng để cầm máu từ mao mạch, động mạch và tĩnh mạch nhỏ (xem hình 54-1). *Cầm máu thứ phát*, hay sự hình thành fibrin, là hiệu quả phản ứng của hệ thống đông máu trong huyết tương, đòi hỏi một thời gian dài hơn để hoàn tất. Ở giai đoạn này, fibrin làm vững chắc thêm nút cầm máu ban đầu. Điều này hết sức quan trọng đối với những mạch máu lớn và phòng ngừa chảy máu thứ phát nhiều giờ hay nhiều ngày sau chấn thương ban đầu. Mặc dù hai hiện tượng cầm máu nêu trên tách biệt nhau, song, thực tế cầm máu sơ cấp và thứ cấp liên kết chặt chẽ với nhau. Chẳng hạn, các tiểu cầu được hoạt hóa, các phản ứng đông máu được gia tốc, các sản phẩm đông máu như thrombin thì kích thích sự kết tụ tiểu cầu.

Cầm máu sơ cấp có hiệu quả đòi hỏi ba điều kiện: dính tiểu cầu, giải phóng hạt và kết tụ tiểu cầu. Trong vòng vài giây sau chấn thương, tiểu cầu dính vào sợi colagen ở mao mạch dưới nội mô. Như trong hình 54-2, hiện tượng này được yếu tố Von Willebrand - một glyco-protein kết dính tác động, khiến tiểu cầu vẫn dính vào thành mạch. Yếu tố Von Willebrand thực hiện chức năng này bằng cách tạo ra một cầu nối giữa các vị trí của thực thể tiểu cầu với sợi colagen dưới nội mạc. Tiểu cầu bám dính sản sinh ra các chất trung gian như mô tả ở hình 54-1.

Hình 54-1. *Sơ đồ thể hiện những hiện tượng chủ yếu trong cầm máu ban đầu. Trước tiên là hiện tượng bám dính của tiểu cầu tương tác giữa tiểu cầu với bề mặt không phải tiểu cầu như dưới nội mạc mạch máu. Sau đó là sự hoạt hóa và chế tiết của tiểu cầu. Một số sản phẩm do tiểu cầu chế tiết ra được mô tả như ADP-Adenosin diphosphat PDGF; yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu, vWF - yếu tố Von Willebrand. Cuối cùng là hiện tượng tiểu cầu đã hoạt hóa gắn vào một lớp dính trong quá trình kết tụ tiểu cầu.*





Hình 54-2. *Cơ sở phân tử của hiện tượng dính và kết tụ tiểu cầu. Sự dính của tiểu cầu vào lớp dưới nội mô mạch máu do tác động của yếu tố Von Willebrand, tạo ra cầu nối giữa sợi colagen ở thành mạch với các thụ thể nằm trên glycoprotein Ib của tiểu cầu (GpIb). Tương tự, sự kết tụ tiểu cầu được xúc tác bởi fibrinogen liên kết những tiểu cầu kề đó với các thụ thể nằm trên phức hợp glycoprotein IIb-IIIa của tiểu cầu (GpIIb-IIIa).*

Cũng như các tế bào khác, sự hoạt hóa và chế tiết của tiểu cầu được điều hòa bởi những thay đổi ở mức độ các nucleotid vòng, luồng vào của calci, thủy phân phospholipid ở màng và phosphoryl hóa của các protein chủ chốt trong tế bào. Các cách chuyển hóa thích hợp được mô tả trên hình 54-3 và 54-4. việc gắn các chủ vận như epinephrin, colagen hay thrombin vào các thụ thể bề mặt tiểu cầu hoạt hóa hai loại enzym ở màng-phospholipaza C và phospholipaza A. Những enzym này xúc tác sự giải phóng acid arachidonic từ hai trong các màng phospholipid chủ yếu, phosphatidylinositol và phosphatidylcholin.

Ban đầu, một lượng nhỏ acid arachidonic giải phóng được biến đổi thành thromboxan A_2 (TXA_2), rồi TXA_2 có thể làm hoạt hóa phospholipaza C. Sự hình thành TXA_2 từ acid arachidonic được điều hòa bởi enzym cyclooxygenaza (xem hình 54-3). men này bị ức chế bởi aspirin và những thuốc chống viêm không phải steroid. Sự ức chế tổng hợp TXA_2 là nguyên nhân phổ biến gây chảy máu, cũng là cơ sở tác động của một số thuốc chống huyết khối.

Qúa trình thủy phân phospholipid, phosphatidylinositol 4,5-biphosphat (PIP) màng, sản sinh diacylglyxerol (DAG) và inositol triphosphat (IP_3), làm trung gian cho sự chuyển vận calci vào trong dung dịch bào tương tiểu cầu và kích thích hiện tượng phosphoryl hóa của các chuỗi nhẹ myosin. Các chuỗi này tương tác với actin khiến sự vận động của hạt và sự thay đổi hình dáng tiểu cầu được dễ dàng. DAG hoạt hóa protein-kinaza C, đến lượt mình enzym này: phosphoryl hóa một protein 47.000 dalton, có vai trò kiểm soát sự chế tiết các hạt tiểu cầu.

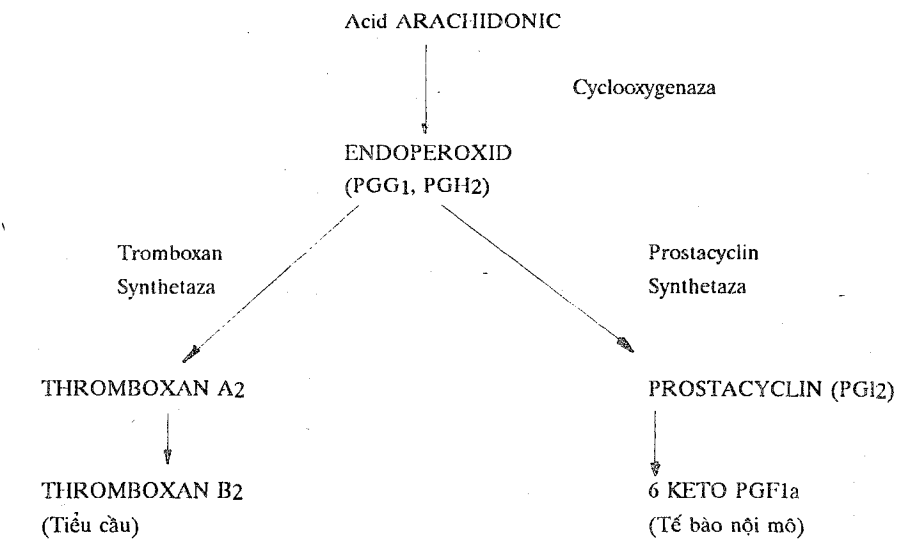
Có một cơ chế thăng bằng tinh vi kiểm soát tốc độ và mở rộng phạm vi hoạt hóa tiểu cầu, được mô tả trên hình 54-3. TXA2 là một sản phẩm acid arachidonic của tiểu cầu làm tăng hoạt tính của phospholipaza C, kích thích sự hoạt hóa và chế tiết của tiểu cầu. Ngược lại, prostacyclin (PGT2), một sản phẩm acid arachidonic của tế bào nội mô thì ức chế hoạt tính của phospholipaza C bằng cách tăng nồng độ AMP vòng bên trong tiểu cầu, đến lượt mình các AMP này ức chế hoạt tính của tiểu cầu. Các con đường điều hòa sự hoạt hóa và chế tiết cũng diễn ra tương tự trong các tế bào khác .

Tiếp theo sự hoạt hóa các tiểu cầu chế tiết các hạt của chúng đổ vào huyết tương. Các glycosidaza nội sinh và một enzym tách heparin được giải phóng từ các thể tiêu bào, calci, serotonin và adenosin diphosphat (ADP) được giải phóng từ những đám hạt dày đặc; và một số protein bao gồm yếu tố Von Willebrand, fibronectin, thrombospodin, protein trung hòa heparin (yếu tố 4 tiểu cầu) được giải phóng từ những hạt alpha. ADP được giải phóng làm thay đổi bề mặt tiểu cầu, để fibrin có thể gắn chặt với phức hợp tạo ra bởi màng glycoprotein IIb và IIIa, và gắn các tiểu cầu kề đó vào nút cầm máu (hình 54-2).

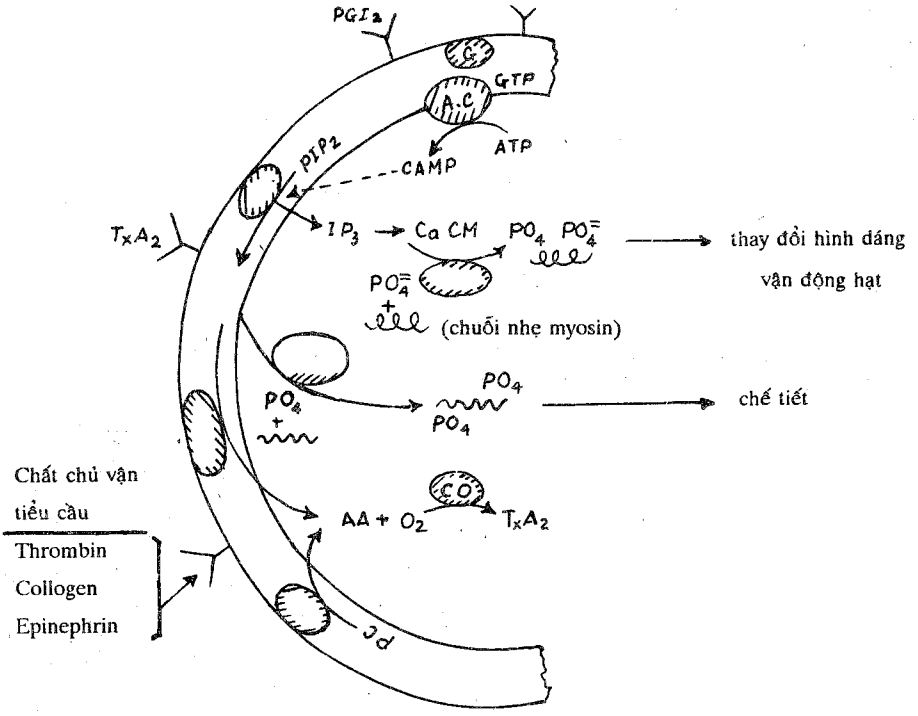
Yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF), một protein hạt alpha khác, kích thích sự tăng trưởng và sự di chuyển của nguyên bào sợi và những tế bào cơ trơn bên trong thành mạch; đây là một giai đoạn quan trọng của quá trình hồi phục.

Trong khi nút cầm máu ban đầu đương hình thành, thì các protein đông máu ở huyết tương được hoạt hóa để khởi động hiện tượng cầm máu thứ cấp. Bức tranh toàn cảnh của sơ đồ đông máu, bao gồm vai trò của đủ loại các chất ức chế, được mô tả trong hình 54-5. Con đường đông máu có thể cắt đoạn thành một loạt các phản ứng (phác họa trong hình 54-6), dẫn đến việc sản sinh đầy đủ thrombin để chuyển một phần nhỏ fibrinogen huyết tương thành fibrin. Mỗi phản ứng đòi hỏi phải hình thành một phức hợp gắn ở bề mặt, biến những protein tiền thân bất hoạt thành các proteaza hoạt động, bằng cách thủy phân protein có giới hạn, và được điều hòa bởi huyết tương cùng với các đồng yếu tố tế bào và calci.

Hình 54-3. *Sự phát sinh tromboxan A2 trong tiểu cầu và prostacyclin (PGI2) trong tế bào nội mô.*



Hình 54-4. Cơ sở hóa sinh của sự hoạt hóa và chế tiết của tiểu cầu. Sự kết hợp giữa các chất chủ vận như thrombin, epinephrin hay lưới colagen gây ra một chuỗi hiện tượng làm thủy phân phospholipid màng, ức chế adenylat cyclaza, huy động calci trong tế bào và phosphoryl hóa protein trong tế bào. Kết quả làm thay đổi hình dáng, vận động hạt tới hệ thống vi quản, sinh ra các chất trung gian như thromboxan A2 và chế tiết các hạt. Các chữ viết tắt; A.C: adenylat cyclaza; G: protein gắn guanin nucleotid; PIP2: phosphatidyl-inositol 4,5-biphosphat; PLC: phospholipaza C; DAG: diacylglycerol; PLA2: phospholipaza A2; PC: phosphatidylcholin; AA:acid arachidonic; CO: cycloxygenaza; O2: oxygen; IP3: isonitol triphosphat; cAMP: AMP vòng; Ca-CM: phức hợp calci-calmodulin; MLCK: myosin light chain kinaza (kinaza myosin chuỗi nhẹ).



Phản ứng 1, là giai đoạn nội sinh hay giai đoạn tiếp xúc của động máu, ba loại protein của huyết tương, yếu tố Hageman (yếu tố XII), kininogen trọng lượng phân tử cao (HMWK: high-molecular-weight-kininogen) và prekallikrein (PK), tạo ra một phức hợp cùng với colagen dưới nội mô. Sau khi gắn với HMWK, yếu tố XII chuyển từ từ thành một proteaza có hoạt động tính (XIIa), làm PK chuyển thành kallikrein và yếu tố XI chuyển thành thể hoạt động (XIa). kallikrein kích thích XII thành XIIa, còn XIa tham gia vào phản ứng đông máu tiếp theo.

Phản ứng 2, chuẩn bị cho quá trình thứ hai để khởi động đông máu bằng cách biến yếu tố VII thành một proteaza hoạt động. Trong quá trình nội sinh hay quá trình phụ thuộc yếu tố tổ chức này, một phức hợp được hình thành bởi yếu tố VII, calci và yếu tố tổ chức đó là diprotein có mặt ở bất cứ màng tế bào nào, bộc lộ ra khi tổn thương tế bào. Yếu tố VII và ba protein đông máu khác-như yếu tố hai (prothrombin), IX và X-cần có sự hiện diện của calci và vitamin K cho hoạt tính sinh học. Những protien này được tổng hợp ở gan, tại gan carboxylaza phụ thuộc vitamin K xúc tác một hợp chất biến đổi chuyển dạng bằng cách gắn thêm một nhóm carboxyl thứ hai vào một số acid glutamic còn dư lại. Từng đôi những acid di-γ-carboxyglutamic (Gla) dư này gắn với calci, làm cho các protein trên gắn chặt vào bề mặt phospholipid mang điện âm. Sự ức chế biến đổi chuyển dạng này bằng các chất đối kháng vitamin K (như Warfarin) là cơ sở cho hầu hết các phương pháp điều trị chống đông.

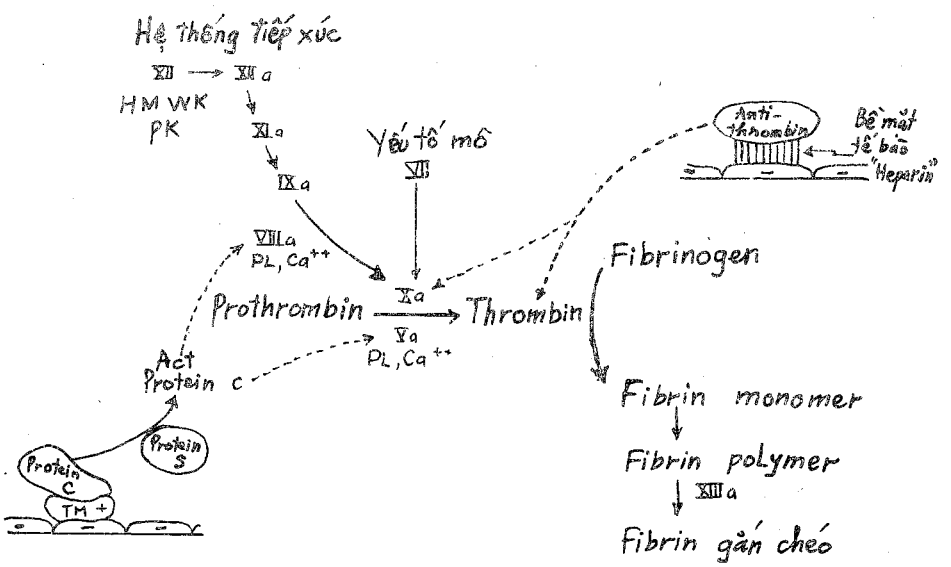
Phản ứng 3, yếu tố X được hoạt hóa bởi các proteaza

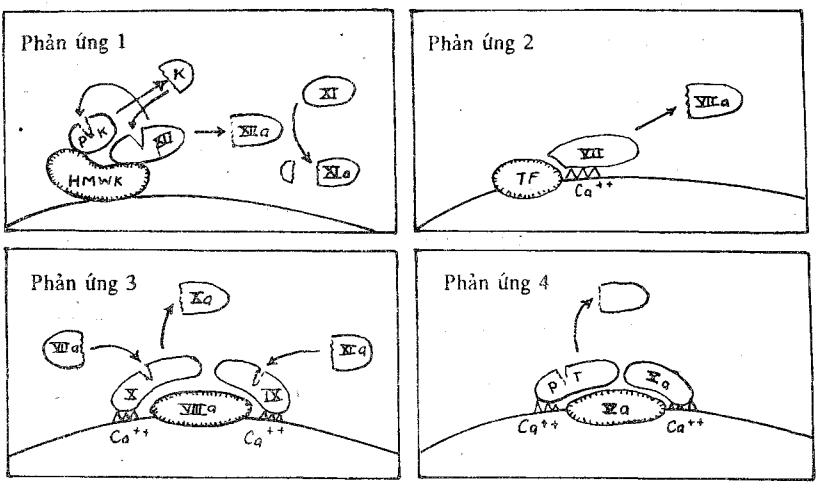
sinh ra ở hai phản ứng trước. Một mặt, một phức hợp calci-và lipid phụ thuộc được hình thành giữa các yếu tố VIII, IX và X . Trong phức hợp này, trước tiên yếu tố IX biến thành IXa bởi yếu tố XIa sinh ra bằng con đường nội sinh (phản ứng 1). Rồi yếu tố X được hoạt hóa bởi yếu tố IXa phối hợp với yếu tố VIII. Ngoài ra, yếu tố X có thể được hoạt hóa trực tiếp bởi yếu tố VIIa sinh ra qua con đường ngoại sinh (phản ứng 2). Yếu tố X hoạt hóa là mối liên kết quan trọng giữa con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh (xem hình 54-5).

Phản ứng 4, bước cuối cùng, chuyển prothrombin thành thrombin với sự có mặt của yếu tố V, cal ci và phospholipid. Mặc dầu sự biến đổi prothrombin có thể diễn ra trên đủ loại các bề mặt giàu phospholipid tự nhiên và nhân tạo, song nó tăng nhanh hàng nghìn trên bề mặt tiểu cầu đã hoạt hóa. Thrombin, sản phẩm ở giai đoạn phản ứng này, có nhiều chức năng cầm máu, vai trò chủ yếu của thrombin trong quá trình cầm máu là biến đổi fibrinogen thành fibrin, thrombin còn hoạt hóa các yếu tố V, VII, XIII và kích thích sự kết dính và sự chế tiết của tiểu cầu. Tiếp theo là sự phóng thích fibrinopeptid A và B từ chuỗi alpha và beta của fibrinogen, các fibrin đơn phân trùng hợp thành chất keo đặc không hòa tan. Rồi fibrin đa phân ổn định và liên kết với nhau nhờ yếu tố XIIIa, một transglutaminaza huyết tương.

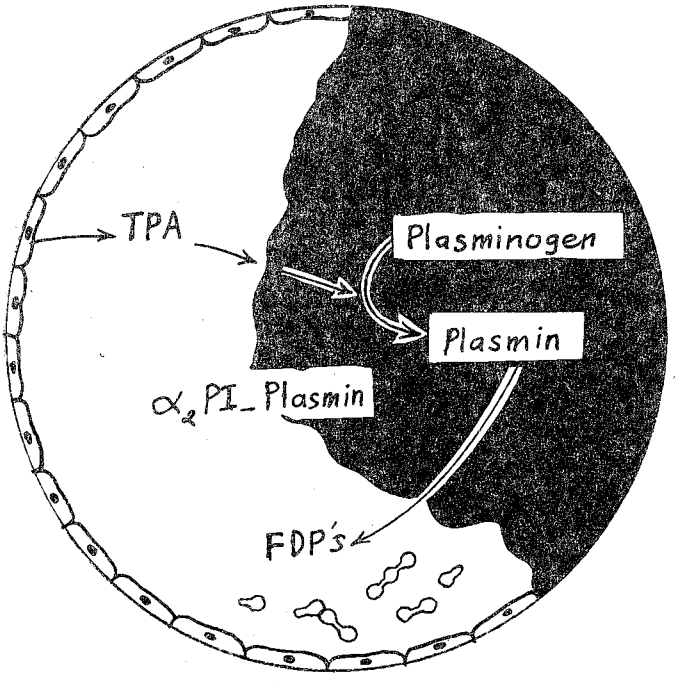
Sự hồi phục mạch máu được bắt đầu ngay sau khi hình thành nút cầm máu. Chất hoạt hóa-plasminogen tổ chức (TPA: tissue plasminogen activator) hiện diện rải rác ở các tế bào nội mô và chuyển plasminogen hấp phụ trên cục đông của fibrin thành plasmin (xem hình 54-7). Plasmin giáng hóa fibrin đa phân thành những đoạn nhỏ và bị thực bào bởi hệ thống monocyt-thực bào. Mặc dầu plasmin còn có thể giáng hóa được fibrinogen, song phản ứng vẫn còn khu trú vì (1) TPA hoạt hóa plasminogen hiệu quả hơn khi TPA được hấp phụ vào cục fibrin đông, và (2) plasmin đi vào tuần hoàn được gắn và trung hòa nhanh bởi chất ức chế plasmin alpha. Điều quan trọng cần nhấn mạnh là những bệnh nhân thiếu các chất ức chế này sẽ không kiểm soát được hiện tượng phân hủy fibrin và chảy máu.

Hình 54-5. Sơ đồ biểu diễn một số phản ứng đông máu có ý nghĩa quan trọng về lâm sàng. Các protein tiền thân hay chưa hoạt hóa được ký hiệu bằng các số La Mã, còn có thể hoạt động được thêm vào cuối chữ "a". Các chữ viết tắt là: HMWK : Kininogen có trọng lượng phân tử cao (high-molecular-weight kininogen); P.K: prekallikrein; PL: Phospholipid; TM: Thrombomodulin; Ca^{++}: Calci. Có hai con đường hoạt động riêng biệt nhau, hệ thống tiếp xúc và yếu tố tổ chức-gián tiếp hay hệ thống ngoại sinh. Cả hai con đường này đều hợp nhất ở điểm yếu tố X hoạt hóa, để sinh ra thrombin, và chuyển fibrinogen thành fibrin. Những phản ứng này được điều hòa bởi kháng thrombin, tạo ra các phức hợp của các protein đông máu, proteaza huyết tương mà yếu tố VII, và hệ thống protein C-protein S làm bất hoạt yếu tố V và VIII.





Hình 54-6. Các phản ứng đông máu được phân nhỏ và sơ đồ hóa để làm nổi bật những điểm giống nhau. Tất cả đều dựa trên sự hình thành các enzym giới hạn trên bề mặt, các phức hợp đồng yếu tố. Các chữ viết tắt: PK: Prekallikrein; K: Kallikrein; HMWK: Kininogen có trọng lượng phân tử cao; TF: yếu tố tổ chức; Ca^{++}: calci; PT: Prothrombin; Thr: Thrombin. Các yếu tố đông máu được biểu thị bằng các số La Mã và thêm chữ "a" ở cuối để chỉ thị hoạt hóa. Dấu ⋀⋀ *dùng để chỉ Gla (di-γ-carboxyglutamic acid) có chứa các yếu tố VII, IX, X, Xa và PT có gắn calci và phospholipid. Đường gạch bóng để chỉ các protein bám trên bề mặt do tác động kỵ nước.*



Hình 54-7. Sơ đồ quá trình phân hủy fibrin. TPA giải phóng từ tế bào nội mô, đi vào cục fibrin đông và hoạt hóa plasminogen thành plasmin. Chất ức chế plasmin là hợp chất α2 PI (chất ức chế alpha2 - plasmin). Fibrin bị giáng hóa thành những đoạn trọng lượng phân tử thấp, gọi là sản phẩm giáng hóa fibrin (FDP's - fibrin degradation products).

Như nhận xét ở trên, hệ thống đông máu huyết tương được điều hòa một cách nghiêm ngặt, đến nỗi chỉ một lượng nhỏ của mỗi enzym đông máu cũng đủ chuyển thành thể hoạt tính của nó và nút cầm máu có thể không hình thành ở bên ngoài chỗ tổn thương. Sự điều hòa này rất quan trọng, vì mỗi một ml máu có đủ khả năng làm đông máu, và có thể làm đông toàn bộ fibrinogen trong cơ thể trong vòng 10 đến 15 giây. Máu duy trì được ở dịch là do bản thân luồng máu làm giảm được nồng độ các chất phản ứng, do sự hấp phụ các chất đông máu trên các bề mặt, và do sự có mặt hàng loạt các chất ức chế trong huyết tương. Chất kháng thrombin, protein C và S là những chất ức chế quan trọng giúp cho việc điều hòa các phản ứng đông máu.

Những chất ức chế này có cách hoạt động riêng. Chất kháng thrombin tạo ra những phức hợp bao gồm tất cả các yếu tố đông máu proteaza huyết thanh trừ yếu tố VII (xem hình 54.5). Tỷ lệ phức hợp hình thành được xúc tác bởi heparin và các phân tử giống heparin trên bề mặt các tế bào nội mô. Tác dụng kích thích hoạt động kháng thrombin của heparin là cơ sở tác động của heparin như một chất chống đông. Protein C biến đổi thành một proteaza hoạt động nhờ thrombin, sau khi đã gắn vào một protein của tế bào nội mô gọi là thrombomodulin. Protein C hoạt hóa sẽ làm bất hoạt hai đồng yếu tố V và VIII trong huyết tương, làm chậm hai phản ứng đông máu tương ứng. Protein C cũng có thể kích thích giải phóng chất hoạt hóa plasminogen tổ chức từ tế bào nội mô. Chức năng kiềm chế protein C được tăng cường nhờ protein S. Như người ta có thể dự đoán, nếu kháng thrombin hay protein C và S giảm, hay khi các phân tử này ở dạng không hoạt động, thì sẽ gây ra tình trạng tăng đông hay tiền huyết khối.

Sự mô tả cơ sở hóa sinh này của đông máu có hàm ý rằng, quá trình đông máu là quá trình thống nhất khắp cơ thể. Thực vậy, bản chất cục máu đông thay đổi tùy theo vị trí tổn thương. Ngoài ra, có vài điểm khác nhau giữa nút cầm máu do đáp ứng sinh lý với tổn thương với huyết khối bệnh lý. Để nhấn mạnh tính tương đồng, huyết khối được mô tả như là hiện tượng đông máu xảy ra không đúng vị trí, không đúng thời gian. Những nút cầm máu hay huyết khối xuất hiện ở các tĩnh mạch mà luồng máu chảy chậm thì chứa nhiều fibrin, hồng cầu và ít tiểu cầu, thường gọi là huyết khối đỏ, xuất hiện trong phẫu thuật và ở bệnh phẩm bệnh lý. Các sản phẩm cuối cùng dễ vỡ vụn của các huyết khối đỏ, thường xảy ra ở các tĩnh mạch cẳng chân, làm huyết khối bong ra và làm nghẽn mạch ở tuần hoàn phổi. Ngược lại, những cục máu đông hình thành ở các động mạch mà luồng máu mạnh thì có nhiều tiểu cầu và ít fibrin hơn. Những huyết khối trắng có thể dễ dàng tách khỏi thành động mạch và gây nghẽn tắc ở phía xa, gây thiếu máu cục bộ tạm thời hay lâu dài, đặc biệt hay gặp ở não và tuần hoàn võng mạc, có thể gây ra rối loạn chức năng thần kinh tạm thời (tổn thương thiếu máu cục bộ tạm thời), mù một mắt thoáng qua (chứng thoáng mù: amaurosis fugax) hay cơn đột quỵ. Hơn nữa, ngày càng có nhiều bằng chứng nói rằng, nhiều đợt nhồi máu cơ tim là do huyết khối hình thành trong các động mạch vành vữa xơ.

ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG

BỆNH SỬ Một số yếu tố tiền sử giúp ích cho việc xác định chảy máu do rối loạn cầm máu hơn là do tổn thương tại chỗ. Tiền sử chảy máu tái phát do các chấn thương cầm máu thông thường như nhổ răng, lúc đẻ hay do phẫu thuật nhỏ là yếu tố cần quan tâm. Chảy máu nặng cần được truyền máu là vấn đề phải quan tâm đặc biệt. Tiền sử chảy máu gia đình, chảy máu nhiều nơi không liên quan đến chấn thương hay phẫu thuật cũng hướng tới rối loạn hệ thống cầm máu. Dù chảy máu nhẹ, song không có tiền sử chảy máu gia đình cũng không loại trừ rối loạn cầm máu di truyền.

Có thể phân biệt khuyết tật là do tiểu cầu hay do hệ thống đông máu huyết tương (Bảng 54-1). Chảy máu do tiểu cầu thường khu trú ở nông như chảy máu ở da, niêm mạc; chảy máu ngay sau khi chấn thương hay phẫu thuật, dễ cầm bằng các biện pháp tại chỗ. Ngược lại, chảy máu do rối loạn cầm máu thứ phát hay thiếu yếu tố đông máu huyết tương thì chảy máu diễn ra nhiều giờ, nhiều ngày, điều trị tại chỗ không kết quả ; thường chảy máu ở sâu, tổ chức dưới da, cơ, khớp, hay các khoang cơ thể.

Bảng 54-1. Chẩn đoán phân biệt rối loạn cầm máu sơ cấp và thứ cấp

	Cầm máu sơ cấp (rối loạn tiểu cầu)	Cầm máu thứ cấp (protein huyết tương)
Xuất hiện chảy máu sau chấn thương	Tức thì	Chậm - nhiều giờ hay nhiều ngày
Vị trí chảy máu	Nông - da, niêm mạc mũi, dạ dày - ruột	Sâu - khớp, cơ sau phúc mạc
Dấu hiệu thực thể	Chấm xuất huyết, bầm máu	Tụ máu, chảy máu khớp
Tiền sử gia đình	Trội, nhiễm sắc thể thường	Lép, nhiễm sắc thể thường hay liên quan với X
Đáp ứng điều trị	Tức khắc - biện pháp tại chỗ có kết quả	Đòi hỏi điều trị hệ thống

KHÁM THỰC THỂ. Kết hợp với tiền sử; khám thực thể cũng giúp đánh giá bệnh nhân rối loạn cầm máu. Vị trí chảy máu thường thấy nhất là ở da và niêm mạc. Các loại xuất huyết ở da gọi chung là *ban xuất huyết*, và có thể phân ra các kiểu riêng biệt dựa trên vị trí chảy máu ở da. Những nốt xuất huyết nhỏ như đầu ghim ở da do hồng cầu thoát khỏi mao mạch, gọi là *đốm xuất huyết*, và là đặc điểm của rối loạn tiểu cầu, đặc biệt là giảm tiểu cầu nặng. Nốt chảy máu dưới da to hơn do máu thoát ra khỏi các động mạch nhỏ và tĩnh mạch nhỏ là *bầm máu* (thường màu thâm tím), nếu ở sâu hơn và sờ nắm được thì gọi là *khối tụ máu*. các loại xuất huyện này thường gặp ở bệnh nhân có khuyết tật tiểu cầu và do hậu quả sau một chấn thương nhẹ. Một số tổn thương khác ở da, niêm mạc như giãn mao mạch hay *điểm giãn mao mạch*, cũng có thể gây chảy máu mà không có khuyết tật gì về cầm máu cả. Ngoài ra, khi mất mô liên kết nâng đỡ các mao mạch và tĩnh mạch nhỏ ở người cao tuổi thì các mao mạch nông dễ vỡ, như các mao mạch ở mu bàn tay, gây thoát mạch ở tổ chức dưới da-*ban xuất huyết ở người già*. Phụ nữ giảm tiểu cầu hay rối loạn chức năng tiểu cầu nặng thì dễ bị chứng đa kinh nặng. Ngoài ra, một số bệnh nhân có rối loạn cầm máu sơ cấp, đặc biệt như bệnh Von Willebrand, thì có thể chảy máu dạ dày - ruột tái phát.

Như đã nêu ở trên, chảy máu trong các khoang cơ thể, sau phúc mạc, khớp, là những biểu hiện phổ biến trong rối loạn đông máu huyết tương. Chảy máu khớp tái phát có thể làm đặc chất hoạt dịch, viêm nhiễm mạn tính, tràn dịch và ăn mòn sụn khớp, gây biến dạng khớp mạn tính và hạn chế vận động. Những biến dạng này đặc biệt phổ biến khi bị thiếu hụt yếu tố VIII và IX, nếu có liên quan với giới tính nên hướng tới hemophili.

Chảy máu khớp rất ít phổ biến trong các trường hợp rối loạn đông máu huyết tương khác. Những tụ máu ở các khoang cơ thể khác hay ở tổ chức mềm có thể gây hoại tử các mô thú phát hay chèn ép thần kinh. Khối tụ máu sau phúc mạc có thể gây chèn ép thần kinh đùi, và những khối đông máu lan rộng ở các mô mềm có thể giống như một u ác tính - hội chứng giả u. Hai vị trí chảy máu đe dọa tính mạng là chảy máu ở khu miệng-hầu làm tổn thương đường thở và chảy máu ở hệ thần kinh trung ương. Chảy máu não là một trong những nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân bị rối loạn đông máu nặng.

CÁC THỬ NGHIỆM Các thử nghiệm sàng lọc quan trọng nhất về hệ thống cầm máu sơ cấp là: (1) *thời gian chảy máu* (một biện pháp nhạy cảm với chức năng tiểu cầu) và (2) *số lượng tiểu cầu*. Đếm số lượng tiểu cầu rất có ích vì dễ thực hiện và liên quan chặt chẽ với chiều hướng chảy máu. Số lượng tiểu cầu bình thường là từ 150.000 đến 450.000/mm^3 máu. Nếu số lượng tiểu cầu trên 100.000/mm^3, thì bệnh nhân không có triệu chứng gì, thời gian chảy máu còn bình thường. Số lượng tiểu cầu từ 50.000 đến 100.000/mm^3 thì thời gian chảy máu kéo dài vừa phải và chảy máu chỉ xảy ra khi chấn thương nặng hay các sang chấn khác. Bệnh nhân có số lượng

tiểu cầu dưới 50.000/mm^3 dễ bị thâm tím, ban xuất huyết da khi có chấn thương nhẹ, và chảy máu sau phẫu thuật niêm mạc. Bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới 20.000/mm^3 dễ bị chảy máu tự nhiên, thường có đốm xuất huyết, có thể bị chảy máu nội sọ hay chảy máu nội tự nhiên. Nguyên nhân chủ yếu của giảm tiểu cầu được thể hiện ở bảng 54-2.

Những bệnh nhân có bất thường về chất lượng tiểu cầu, thì số lượng tiểu cầu bình thường, nhưng thời gian chảy máu kéo dài (Bảng 54-3). Tất cả các bệnh nhân có thời gian chảy máu trên 10 phút đều dễ có nguy cơ chảy máu, song, nguy cơ này không lớn trừ khi thời gian chảy máu trên 15 hay 20 phút.

Bảng 54-2. Nguyên nhân giảm tiểu cầu

I. Giảm sinh mẫu tiểu cầu tủy.
   A. Thâm nhiễm tủy do bệnh u, xơ hóa.
   B. Suy tủy - thiếu máu giảm sản, bất sản.

II. Ứ trệ tiểu cầu tuần hoàn ở lách.
   Phì đại lách - u, tăng áp lực cửa.

III. Tăng phân hủy tiểu cầu tuần hoàn.
   A. Phân hủy tiểu cầu không do miễn dịch.
      1. Van giả, van tim
      2. Đông máu rải rác trong lòng mạch
      3. Nhiễm khuẩn huyết
      4. Viêm mạch
   B. Phân hủy tiểu cầu do miễn dịch.
      1. Kháng thể tự miễn với kháng nguyên tiểu cầu
      2. Kháng thể phối hợp với thuốc
      3. Phức hợp miễn dịch tuần hoàn - luput ban đỏ hệ thống, virus, nhiễm khuẩn huyết.

Khi rối loạn cầm máu sơ cấp không giải thích được, thì cần làm những nghiệm pháp đặc hiệu để xác định nguyên nhân rối loạn chức năng tiểu cầu (Bảng 54-3). Chẩn đoán nguyên nhân chính xác là rất quan trọng vì bệnh nhân chảy máu do rối loạn cầm máu sơ cấp cần được điều trị bằng tiểu cầu, corticoid hay phân đoạn tiểu cầu, tùy theo tính chất tình trạng rối loạn.

Bảng 54-3. Bệnh rối loạn cầm máu sơ cấp

Khuyết tật độ dính tiểu cầu
   Bệnh Von Willebrand
   Hội chứng Bernard - Soulier (Thiếu GpIb tiểu cầu).

Khuyết tật kết tụ tiểu cầu
   Suy nhược tiểu cầu Glanzmann (Thiếu GpIIb - IIIa)

Khuyết tật giải phóng tiểu cầu
   Giảm hoạt động cycloxygenaza
      Thuốc - aspirin, thuốc chống viêm không phải corticoid
      Bẩm sinh
   Khuyết tật dự trữ hạt
   Urê máu

Chức năng đông máu huyết tương dễ đánh giá bằng một số ít xét nghiệm đơn giản - thời gian thromboplastin riêng phần (PTT: partial thromboplastin time), thời gian prothrombin (PT), thời gian thrombin (TT) hay định lượng fibrinogen (Hình 54-5, Bảng 54-4). Nghiệm pháp PTT thăm dò hệ thống đông máu nội sinh và thử nghiệm các yếu tố XII, HMWK, PK, XI, và VIII. Thử nghiệm PT thăm dò đường ngoại sinh hay cơ chế đông máu phụ thuộc yếu tố tổ chức. Cả hai nghiệm pháp này còn đánh giá được con đường đông máu tổng quát, bao gồm tất cả các phản ứng xảy ra trong khi hoạt hóa yếu tố X. Nghiệm pháp đặc hiệu đánh giá sự chuyển fibrinogen thành fibrin cần được đặt ra khi cả hai nghiệm pháp PTT và PT đều kéo dài - hoặc nghiệm pháp TT hay định lượng fibrinogen. Khi cả hai nghiệm pháp PT và PTT đều bình thường mà có tiền sử chảy máu nặng thì cần làm nghiệm pháp đánh giá sự liên kết chéo giữa yếu tố XIII-fibrin phụ thuộc, như nghiệm pháp tan cục máu trong ure-5M. Hệ thống tiêu fibrin có thể đánh giá bằng cách đo tỷ lệ tiêu cục máu với tiêu euglobulin hay nghiệm pháp tan cục máu toàn phần bằng cách đo lượng chất ức chế alpha2 plasmin. Khi một trong những nghiệm pháp trên bất thường, sẽ đòi hỏi phải tiến hành một số thử nghiệm để xác định sự thiếu hụt yếu tố đông máu đặc hiệu.

Chưa có nghiệm pháp lâm sàng nào để sàng lọc những bệnh nhân có rối loạn tăng đông hay tiền

huyết khối, mặc dù hiện nay có nhiều nghiệm pháp ở các phòng xét nghiệm nghiên cứu để đo lường những peptid nhỏ hay phức hợp ức chế-enzym sinh ra trong quá trình đông máu. Chẳng hạn, các thử nghiệm miễn dịch-phóng xạ đã được phát triển để thăm dò các peptid fibrin A và B, phức hợp throbrin-kháng thrombin, và các phân đoạn prothrombin. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo là các sản phẩm này tăng cao trong bệnh nhân có tình trạng tiền huyết khối và ở bệnh nhân bị huyết khối- nghẽn mạch. Hiện nay, những bệnh nhân nghi ngờ có tình trạng tăng đông, dựa vào những biểu hiện lâm sàng thì cần được thử nghiệm đặc hiệu để sàng lọc một số ít khuyết tật đã biết. Các nghiệm pháp có giá trị hiện nay đã phát hiện được 10% đến 20% số trường hợp huyết khối có tính chất gia đình, đó mới chỉ là một số nhỏ bệnh nhân đến với thầy thuốc vì huyết khối-nghẽn mạch mà thôi.

Bảng 54-4. Liên quan giữa rối loạn cầm máu thứ cấp với nghiệm pháp đông máu bất thường

Thời gian thromboplastin riêng phần kéo dài (PTT)	
	Không có xuất huyết lâm sàng - Yếu tố XII, HMWK, PK (prekalikrein)
	Xuất huyết nhẹ, ít - Yếu tố XI
	Xuất huyết nặng, phổ biến-Yếu tố VIII, IX
Thời gian prothrombin dài (PT)	
	Thiếu yếu tố VII
	Thiếu vitamin K - sớm
	Nhiễm chất kháng đông warfarin
PTT và PT dài	
	Thiếu yếu tố II, V, và X
	Thiếu vitamin K-chậm
	Nhiễm chất kháng đông warfarin.
Thời gian thrombin dài (TT).	
	Xuất huyết nhẹ hay ít - Không có fibrinogen máu
	Xuất huyết nặng, phổ biến-loạn fibrinogen máu
	Dùng chất ức chế giống heparin hay heparin.
Tan cục máu trong ure-5M	
	Thiếu yếu tố XIII
	Chất ức chế hay liên kết chéo không hiệu quả
Tan cục máu nhanh	
	Chất ức chế alpha2 plasmin

Hội chứng có chất ức chế hay có chất chống đông tuần hoàn thường do các kháng thể làm suy giảm hoạt hóa yếu tố đông máu. Đây là nguyên nhân chảy máu không phổ biến, đòi hỏi nghiệm pháp chẩn đoán đặc hiệu. Hình như, sự bất thường về nghiệm pháp thăm dò đông máu ở người có chất ức chế không thể điều chỉnh được bằng cách cho thêm huyết tương bình thường và huyết tương người bệnh. Những kháng thể chống yếu tố đông máu đặc hiệu có thể xảy ra ở (1) phụ nữ sau đẻ, (2) bệnh nhân có bệnh tự miễn như luput ban đỏ hệ thống, (3) bệnh nhân dùng thuốc như penicillin và streptomycin và (4) ở người khỏe nhiều tuổi. Ngoài ra, có khoảng từ 10% đến 20% số bệnh nhân bị hemophili nặng có kháng thể ức chế vì truyền huyết tương nhiều lần. Một số bệnh nhân khác, đặc biệt ở bệnh nhân luput ban đỏ hệ thống, có thể có kháng thể kháng đông dạng không đặc hiệu, gây trở ngại cho việc gắn phospholipid của các yếu tố đông máu, làm PT và PTT kéo dài, nhưng không gây chảy máu trên lâm sàng. Đôi khi, bệnh nhân phát sinh chất ức chế nhưng không phải kháng thể. Chẳng hạn như một số bệnh nhân có mucopolysacharid tuần hoàn, hoạt động giống như heparin và gây chảy máu trên lâm sàng.

55. HẠCH BẠCH HUYẾT TO VÀ LÁCH TO

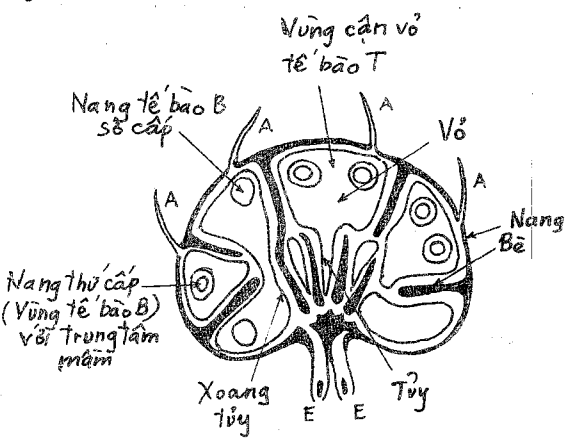
Hạch bạch huyết và lách tạo thành bộ phận chủ yếu của hệ thống miễn dịch ngoại biên, to lên trong nhiều bệnh nhiễm khuẩn, bệnh ác tính, tự miễn và bệnh chuyển hóa. Hạch bạch huyết to (bệnh hạch bạch huyết) và lách to là những biểu hiện lâm sàng phổ biến có thể dẫn đến hàng loạt quy trình chẩn đoán và điều trị. Mục đích của chương này nhằm giới thiệu hai thành phần của hệ thống miễn dịch, nêu lên những nét lâm sàng nổi bật và chẩn đoán một số bệnh có hạch to và lách to.

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA HẠCH BẠCH HUYẾT

Hạch bạch huyết là cơ quan bạch huyết ngoại biên nối với tuần hoàn bằng các mạch bạch huyết hướng tâm và ly tâm (Hình 55-1) và các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch giàu tế bào nội mô. Một số loại tế bào họp lại thành khung nâng đỡ và mô đệm hạch

bạch huyết. Nguyên bào sợi là loại tế bào chủ yếu ở vỏ và bè hạch bạch huyết. Nguyên bào sợi nguồn gốc từ tế bào liên võng là những tế bào nâng đỡ thường thấy ở tủy xương - vùng tế bào nguồn gốc (B) của hạch bạch huyết (trung tâm nang và mầm). Tổ chức đại thực bào nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân to tuần hoàn có mặt ở tất cả hạch bình thường. Trong phần vỏ là những tế bào liên võng xen kẽ nhau (còn gọi là tế bào đuôi gai) và tế bào Langerhans, cả hai loại tế bào này là tế bào biệt hóa không thực bào. Tế bào mang Ia nguyên thủy từ tủy xương kèm theo đại thực bào tham gia vào sự bộc lộ kháng nguyên đối với những tế bào nguồn gốc tuyến ức (T) và tế bào B (Chương 62). Phần vỏ ngoài hạch bạch huyết chứa những nang bạch huyết và trung tâm mầm, đó là vùng tế bào B của hạch bạch huyết (Hình 55-1). Những nang bạch huyết ban đầu là kết tụ của các tế bào B mang IgM và IgD và những tế bào T_4^+ hỗ trợ (gây cảm ứng), các tế bào T trước khi thách thức kháng nguyên. Các nang bạch huyết thứ cấp là kết quả của sự kích thích kháng nguyên, và chứa ở lớp ngoài phủ trên lớp tế bào B có mang IgM và IgD và vùng bên trong (trung tâm mầm) của tế bào B hoạt hóa, đại thực bào, tế bào liên võng và những tế bào T_4^+ hỗ trợ rải rác. Giữa vùng nang sơ cấp và nang thứ cấp (vùng liên nang) và vùng tủy bên trong hạch bạch huyết là vùng tế bào T (cận vỏ). Phần lớn những tế bào T ở hạch bạch huyết là tế bào T_4^+ hỗ trợ (xấp xỉ 80%), còn số ít là những T_8^+ ức chế/những tế bào T độc tế bào (xấp xỉ 20%).

Hai yếu tố quan trọng nhất góp phần vào cấu tạo và phân bố tế bào lympho bên trong hạch bạch huyết, là (1) sinh sản tế bào T và tế bào B ký ức do tăng sinh các tế bào tiền thân được kháng nguyên kích thích ở bên trong hạch, và (2) chuyển các loại tế bào lympho đặc hiệu từ tuần hoàn về hạch bạch huyết. Sự lưu thông qua hạch bạch huyết theo hai đường chính (hình 55-1) Bạch huyết hướng tâm, có chứa tế bào lympho, đại thực bào, kháng nguyên, đi vào hạch bạch huyết qua khoang dưới vỏ, và dẫn lưu qua các vùng cận vỏ và tủy vào các xoang tủy, hội tụ thành các mạch bạch huyết ly tâm, từ đó bạch huyết đi ra. Tế bào B từ tủy xương và tế bào T từ tuyến ức từ tuần hoàn đi vào các hạch bạch huyết bằng cách gắn vào các thụ thể đặc hiệu nằm trên các tế bào của tiểu tĩnh mạch sau mao mạch giàu tế bào nội mô. Sau sự hoạt hóa bởi kháng nguyên và sự bành trướng dòng vô tính, các tế bào B và T đã được cảm ứng và các tương bào chế tiết kháng thể rời hạch bạch huyết trong bạch huyết ly tâm và hợp lưu với tuần hoàn máu ngoại vi qua ống ngực.



Hình 55-1. Sơ đồ cấu trúc hạch bạch huyết. Bạch huyết chảy vào hạch qua mạch bạch huyết hướng tâm (A) và ra khỏi hạch qua mạch bạch huyết ly tâm (E). Vùng tế bào B gồm những nang sơ cấp và thứ cấp ở phần vỏ hạch bạch huyết, còn các tế bào T tập trung trong các vùng cận vỏ.

Hạch bạch huyết có chức năng như là nơi thực bào, tế bào T và B tiếp xúc với kháng nguyên có cấu trúc biệt hóa làm tăng tối đa các tương tác của tế bào T và B và đại thực bào, mà trong điều kiện bình thường chúng nhận biết được kháng nguyên một cách hữu hiệu hoạt hóa các công cụ tế bào và thể dịch của đáp ứng miễn dịch, và cuối cùng loại trừ được kháng nguyên (xem Chương 62).

Hạch bạch huyết to lên có thể do (1) tăng số lượng tế bào lympho lành tính và thực bào trong đáp ứng với kháng nguyên, (2) thâm nhiễm bởi các tế bào viêm trong các bệnh nhiễm khuẩn có dính líu tới hạch bạch huyết, (3) tăng sinh tế bào lympho và thực bào ác tính, (4) do tế bào ác tính di căn vào hạch, hay (5) do các thực bào chuyển hóa thâm nhiễm hạch bạch huyết trong bệnh ứ lipid.

Trong các đáp ứng miễn dịch bình thường, sự kích thích kháng nguyên đối với thực bào và tế bào lympho trong hạch bạch huyết làm ảnh hưởng tới sự luân chuyển tế bào lympho. Một trong những

ảnh hưởng sớm nhất của kháng nguyên là làm tăng lưu lượng máu qua hạch tổn thương, kích thích kháng nguyên có thể làm tăng 10 đến 25 lần bình thường. Tế bào lympho tích lũy trong hạch được kháng nguyên kích thích do tăng vận chuyển qua hạch, và giảm lượng tế bào lympho rời khỏi hạch đã được kháng nguyên kích thích, và do tăng sinh các tế bào T và B đáp ứng. Hạch bạch huyết sẽ to lên gấp 15 lần kích thước bình thường trong vòng 5 đến 10 ngày sau khi được kháng nguyên kích thích.

CÁC BỆNH CÓ KÈM BỆNH HẠCH BẠCH HUYẾT

Ở người lớn bình thường, hạch bạch huyết ở bẹn có thể sờ thấy được, kích thước từ 0,5 tới 2cm, Ở nơi khác trong cơ thể, hạch bạch huyết nhỏ hơn do các bệnh nhiễm khuẩn đã qua nay có thể đã bình thường. Trước trường hợp hạch bạch huyết to phải xem xem khi nào có một hay nhiều hạch mới, to bằng hay lớn hơn 1cm đường kính, hay do không biết hạch to vì một nguyên nhân rõ rệt trước kia. Tuy nhiên đây không phải là tiêu chuẩn chắc chắn, và trong một số trường hợp nào đó có nhiều hạch mới hay nhiều hạch bạch huyết nhỏ đơn thuần thì nên khám xét kỹ lưỡng. Những yếu tố quan trọng để đánh giá ý nghĩa hạch bạch huyết to là gồm (1) tuổi của bệnh nhân, (2) đặc điểm hạch bạch huyết, (3) vị trí hạch, và (4) biểu hiện lâm sàng phối hợp với bệnh hạch bạch huyết. Hạch bạch huyết to phản ánh bệnh lý ở người lớn nhiều hơn ở trẻ em, vì chắc là trẻ em dễ đáp ứng với một kích thích nhẹ bằng phản ứng quá sản hệ lympho. Bệnh hạch bạch huyết ở bệnh nhân dưới 30 tuổi là do nguyên nhân lành tính tới 80% số trường hợp, còn ở bệnh nhân trên 30 tuổi thì chỉ có 40% số trường hợp hạch to là lành tính mà thôi.

Tính chất thực thể đặc trưng của hạch ngoại biên có ý nghĩa quan trọng. Hạch trong bệnh u lympho có tính chất chắc như cao su, không mềm và dính vào nhau. Hạch do carcinom di căn thường cứng, dính vào tổ chức bên dưới. Hạch do nhiễm khuẩn thường mềm, to, không đối xứng, dính vào nhau, da phủ lên hạch có thể đỏ.

Biểu hiện lâm sàng kèm theo hạch to có ý nghĩa quan trọng để đánh giá bệnh hạch bạch huyết. Một sinh viên trẻ có sốt, hạch to mới xuất hiện, có thể nghi là hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Hạch to có hệ thống ở người luyến ái đồng giới, hemophili và người nghiện tiêm tĩnh mạch có thể nghi là bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải hay hội chứng có liên quan với suy giảm miễn dịch mắc phải (xem chương 257).

Vị trí của hạch to có thể là đầu mối quan trọng cho việc chẩn đoán. Hạch vùng sau cổ to thường do nhiễm khuẩn da đầu, bệnh do toxoplasma và rubeon, còn hạch to trước tai là do nhiễm khuẩn ở mi mắt và màng kết mạc. Hạch do bệnh u lympho thường thấy ở cổ, hạch sau tai và hạch chẩm. Hạch cổ to làm mủ khi có viêm hạch bạch huyết do mycobacterium (lao hạch). Hạch bạch huyết to ở một bên cổ hay hàm dưới thì nghĩ tới u lympho hay bệnh ác tính không do lympho vùng đầu-cổ. Hạch to ở trên xương đòn và cơ thang là luôn luôn có ý nghĩa, thường là do di căn của bệnh ác tính ở trong lồng ngực hay ở dạ dày-ruột, hay là u lympho, Hạch Virchow là một hạch bạch huyết to ở thượng đòn trái bị thâm nhiễm bởi u di căn, thường là u ở đường dạ dày-ruột. hạch to ở một bên mỏm trên ròng rọc thường do nhiễm khuẩn ở bàn tay; hạch to cả hai bên mỏm trên ròng rọc thấy trong bệnh sarcoid, bệnh tularemia, và giang mai thứ phát.

Bệnh hạch một bên nách có thể thấy trong carcinom vú, u lympho, nhiễm khuẩn ở chi trên, bệnh mèo cào và bệnh brucella.

Bệnh hạch hai bên bẹn có thể thấy ở các bệnh hoa liễu; song bệnh Nicolas - Favre (lymphogranuloma venereum) và giang mai phối hợp với nhau chỉ có hạch to một bên bẹn thôi. Hạch bạch huyết ở bẹn tuần tiến mà không có triệu chứng nhiễm khuẩn rõ thì nghi là bệnh ác tính. Hạch đùi có thể liên quan với nhiễm khuẩn Pasteurella pestis và u lympho.

Triệu chứng nghi có hạch to ở rốn phổi hay trung thất là ho hay thở khò khè do chèn ép vào đường thở, khàn tiếng là do hạch chèn ép vào thần kinh thanh quản quặt ngược, liệt cơ hoành, khó nuốt là do chèn ép thực quản, và sưng phù cổ, mặt hay cánh tay là do chèn ép vào tĩnh mạch chủ trên hay tĩnh mạch dưới đòn. Bệnh hạch to ở hai bên trung thất thường thấy trong bệnh u lympho, đặc biệt trong bệnh Hodgkin thể xơ hóa nốt. Bệnh hạch to một bên rốn phổi có nhiều khả năng là carcinom di căn (thường ở phổi). còn bệnh hạch to ở hai bên rốn phổi thường là lành tính, thấy trong bệnh sarcoid, lao và nhiễm nấm hệ thống. Bệnh hạch to hai bên rốn phổi ở bệnh nhân không có triệu chứng hay phối hợp với ban đỏ nốt hay viêm màng mạch nho, thì hầu hết là do bệnh sarcoid (Chương 270). Hạch

to hai bên rốn phổi kết hợp với một khối ở trung thất trước, tràn dịch màng phổi, hay khối đặc ở phổi thì nghi là bệnh ác tính.

Hạch to ở sau màng bụng và trong ổ bụng thường không do viêm, mà thường là do u lympho hay ung thư khác. Lao có thể gây ra viêm hạch bạch huyết ở mạc treo, hạch dính thành khối và đôi khi hạch bị vôi hóa.

Một số bệnh phối hợp với hạch to được thống kê ở bảng 55-1, bệnh ác tính, bệnh nội tiết, bệnh tích lũy lipid, và nhóm bệnh hỗn hợp.

Bảng 55-1. Các bệnh có kèm hạch bạch huyết to

I. Các bệnh nhiễm khuẩn
- A. Nhiễm virus: viêm gan nhiễm khuẩn, hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (virus cự bào, virus EB), hội chứng suy giảm miễm dịch mắc phải, bệnh rubeon, thủy đậu, zona, bệnh đậu bò.
- B. Nhiễm vi khuẩn: liên cầu, tụ cầu, samonella, brucella, Francisella, tularemia, Listeria, Pasteurella pestis , hemophilus ducreyi, bệnh mèo cào.
- C. Nhiễm nấm: nấm coccidioid, nấm histoplasma.
- D. Nhiễm chlamydia: bệnh Nicolas - Favre, bệnh mắt hột.
- E. Nhiễm mycobacterium: lao, phong.
- F. Nhiễm ký sinh trùng: trypanosoma, giun chỉ, toxoplasma.
- G. Bệnh xoắn khuẩn: giang mai, ghẻ cóc, giang mai dịch địa phương (bệnh do Treponema pallidum), bệnh leptospira.

II. Các bệnh miễn dịch
- A. Viêm khớp dạng thấp B. Luput ban đỏ hệ thống
- C. Bệnh viêm da-cơ
- D. Bệnh huyết thanh
- E. Phản ứng thuốc - diphenylhydantoin, hydralazin, allopurinol
- F. Bệnh hạch bạch huyết nguyên bào miễn dịch mạch

III. Các bệnh ác tính
- A. Huyết học: u lympho Hodgkin, bệnh leukemia và u lympho cấp và mạn tính thể tế bào T, B, tủy bào và thể bạch cầu đơn nhân, bệnh tăng tổ chức bào ác tính.
- B. U di căn vào hạch: u hắc sắc tố, sarcom Kaposi, u nguyên bào thần kinh, u tinh hoàn, u phổi, u vú, u tuyến tiền liệt, u thận, u đầu và cổ, u ở đường dạ dày-ruột.

IV. Các bệnh nội tiết: cường tuyến giáp

V. Các bệnh tích lũy lipid: bệnh Gaucher và Niemann - Pick

VI. Bệnh hỗn hợp và bệnh không rõ nguyên nhân
- A. Quá sản hạch bạch huyết với nang khổng lồ
- B. Tăng tổ chức bào xoang
- C. Bệnh da viêm hạch bạch huyết
- D. Bệnh sarcoid
- E. Thoái hóa dạng tinh bột
- F. Hội chứng da niêm mạc hạch bạch huyết
- G. Bệnh u hạt dạng u lympho
- H. Bệnh u hạt nhiều ổ tế bào Langerhans (ưa eosin)

Những biểu hiện trong bệnh nhiễm khuẩn thường thay đổi và phụ thuộc loại tác nhân nhiễm khuẩn. Bệnh virus phối hợp với bệnh hạch lympho hệ thống phổ biến nhất là bệnh do virus Epstein - Barr (EB) - phối hợp với tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (xem Chương 138). Một số bệnh do virus khác như viêm gan, virus cự bào, bệnh rubeon và bệnh cúm có thể có biểu hiện lâm sàng giống như bệnh do virus EB. Gần đây bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải đã được xác định do retrovirus ở người, virus hướng lympho T típ III ở người (HTLV-III) gây ra, còn gọi là virus có kèm bệnh hạch bạch huyết (LAV). Bệnh do HTLV/LAV thường có hạch bạch huyết to ở vùng cổ, nách, chậm (xem chương 257).

Những bệnh nhiễm vi khuẩn mạn tính cũng như bệnh do nấm có thể có nhiều hạch to mà không có biểu hiện viêm khu trú. Bệnh mèo cào gây ra viêm hạch bạch huyết khu trú khoảng 2 tuần lễ sau khi mèo cào hay cắn. Hạch ở vùng chi phối bạch huyết của một vết thương ở chi trên rất hay gặp, tới 50% các trường hợp. Bệnh nấm phối hợp với nhiễm khuẩn tiên phát ở phổi (nấm coccidioid, nấm histoplasma) có thể có hạch to ở rốn phổi. Những bệnh

mycobacterium, do ký sinh trùng và xoắn khuẩn cấp và mạn tính, mà đáp ứng miễn dịch thể dịch và tế bào ở sâu có thể gây ra hạch to khu trú hay hệ thống, phụ thuộc hội chứng lâm sàng. Rõ ràng là bất cứ bệnh miễn dịch nào có hoạt hóa tế bào miễn dịch (bệnh luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, bệnh huyết thanh, phản ứng thuốc như diphenylhydrantoin, bệnh hạch bạch huyết nguyên bào miễn dịch mạch) đều có thể có kèm bệnh hạch hệ thống hay khu trú. Hạch to trong bệnh ác tính có thể do hạch của bản thân bệnh ung thư hay do đáp ứng quá sản dạng lympho của bệnh ung thư hoặc cả hai. Quá sản dạng lympho hệ thống có thể xảy ra trong cường năng tuyến giáp. Bệnh nhân bị bệnh tích lũy lipid như bệnh Gaucher và Niemann - Pick có thể có hạch to, đặc biệt ở ổ bụng, do tích lũy các thực bào chứa đầy lipid.

Một số bệnh không rõ nguyên nhân thấy có hạch to, nhiều bệnh trong nhóm này, hạch to là biểu hiện chính của bệnh. Bệnh sarcoid thường có hạch to toàn thể, đặc biệt ở cổ, bẹn và vùng mòm trên ròng rọc (Chương 270). Mặc dầu trong bệnh quá sản hạch bạch huyết với nang khổng lồ có thể có hạch ở ngoài lồng ngực, song 70% trường hợp vẫn có hạch ở trung thất và rốn phổi. Trong bệnh tăng tổ chức bào xoang, thì hạch bạch huyết to thành khối ở cổ cùng với hạch to toàn thể, sốt và tăng bạch cầu. Bệnh nhân bị viêm da tróc vảy hay hội chứng viêm da khác có thể có hạch ngoại biên to (gọi là bệnh da viêm hạch bạch huyết), hạch hết sưng khi giải quyết viêm da. Gần 30% các trường hợp thoái hóa dạng tinh bột tiên phát và thứ phát đều có hạch to; rất hiếm trường hợp bệnh hạch bạch huyết dạng tinh bột lại có biểu hiện chính là hạch to hay hạch là cơ quan biểu hiện duy nhất của bệnh. Cơ chế hạch to trong bệnh thoái hóa dạng tinh bột là do tích tụ nhiều khối sợi dạng tinh bột ở ngoài tế bào gây chèn ép, và tình cờ làm tắc cấu trúc bình thường của hạch bạch huyết (Chương 259).

Hội chứng hạch bạch huyết da niêm mạc (bệnh Kawasaki), là một hội chứng bệnh hạch bạch huyết hệ thống, dấu hiệu chính là sốt, viêm kết mạc, nổi ban đỏ ở lưỡi có nhú nhô lên (lưỡi hình dâu tây), nổi ngoại ban ở thân kèm bong da ở gan bàn tay và gan bàn chân, và sưng hạch bạch huyết không làm mủ cấp ở vùng cổ (xem Chương 49 và 269).

Bệnh u hạt dạng u lympho, là một bệnh có đặc điểm là có thâm nhiễm ở nhiều bộ phận (phổi, da, hệ thần kinh trung ương) với tế bào thâm nhiễm đa dạng kiểu tế bào lympho không điển hình và đại thực bào ở tâm điểm mạch và xâm lấn mạch. Bệnh có đặc điểm vừa là quá trình viêm nhiễm hạt và vừa là bệnh quá sản lympho, rồi tiến triển thành u lympho thực sự tới 50% các trường hợp. Hạch to ở tình trạng tiền u lympho của bệnh u hạt dạng u lympho tới 40% số trường hợp là hạch tiên phát ở trong lồng ngực, chỉ có rất ít trường hợp (10%) hạch to ở ngoại biên (xem Chương 269).

Bệnh hạch bạch huyết nguyên bào miễn dịch mạch, bệnh có đặc điểm là sốt, hạch to toàn thể, gan lách to, tăng gamma globulin đa dòng trong máu, và thiếu máu tan máu với test Coombs dương tính. Mặc dầu đây thực sự không phải là bệnh ác tính, song 35% số bệnh nhân tiến triển thành u lympho loại tế bào B (xem Chương 294).

Những bệnh có hiện tượng tăng sinh lành tính và ác tính tổ chức đại thực bào (mô bào) hay tế bào biệt hóa ở tủy xương gọi là tế bào Langerhans, được đặt tên là *chứng tăng mô bào* hay *mô bào huyết X.* Trước kia, dưới danh từ mô bào huyết X bao gồm bệnh u hạt ưa eosin, hội chứng Hand-Schuller-Christian, bệnh Letterer - Siwe và u của mô bào không biệt hóa. Gần đây, do nhận biết tế bào Langerhans là tế bào ưu thế chủ yếu trong các thể u hạt ưa eosin, nên đã đặt vấn đề cần đánh giá lại hội chứng mô bào huyết X này.

Danh từ hiện hành để gọi hội chứng u hạt ưa eosin là *bệnh u hạt tế bào Langerhans* (ưa eosin). Từ mô bào huyết X hiện nay lỗi thời, không hợp lý, vì nó bao gồm cả bệnh u hạt tế bào Langerhans (ưa eosin) và bệnh u lympho ác tính nữa.

Tam chứng cổ điển của hội chứng Hand - Schuller - Christian (lồi mắt, đái nhạt và tổn thương phá hủy xương) cũng thấy khoảng 25% các trường hợp bệnh u hạt ưa eosin nhiều ổ và trong bệnh u lympho và carcinom ác tính. *Bệnh Letter - Siwe* là một hội chứng lâm sàng cấp tính không rõ nguyên nhân ở trẻ nhỏ, gồm các triệu chứng gan-lách to, hạch to, xuất huyết, thiếu máu, không có tính chất gia đình, quá sản toàn thể tổ chức thực bào ở nhiều bộ phận. Hiện nay bệnh Letterer - Siwe thường được xem là một thể không phổ biến của bệnh u hạt ác tính và khác hẳn thể u hạt ưa eosin.

Về mặt tổ chức học, bệnh u hạt tế bào Langerhans bao gồm nhiều tập hợp các tế bào Lagerhans ưa

eosin trưởng thành. Tế bào Langerhans là những tế bào nguồn gốc từ tủy xương, bình thường thấy trong các tế bào biểu bì ở da, đôi khi thấy ở vùng tế bào B ở hạch bạch huyết và ở tủy của tuyến ức. Tế bào Langerhans có chứa những hạt ở bào tương (hạt Birbeck) và adenosin triphosphataza, alpha naphtyl acetat esteraza. Kháng nguyên bề mặt của tế bào Langerhans bao gồm phức hợp kháng nguyên tương hợp tổ chức chủ yếu là loại II (như Ia) và kháng nguyên T_6, kháng nguyên T_6 còn thấy ở tế bào vỏ tuyến ức (chưa trưởng thành) (xem Chương 62).

Bệnh u hạt tế bào Langerhans (ưa eosin) một ổ, là một bệnh lành tính ở trẻ em và người trẻ, đa số ở nam giới. Đôi khi bệnh xuất hiện muộn ở người 60 đến 70 tuổi, với tổn thương tiêu xương đặc ở xương đùi, xương sọ, cột sống, xương sườn, đôi khi ở cả xương chậu. Không có bất thường về xét nghiệm kèm theo việc chẩn đoán bệnh u hạt tế bào Langerhans một ổ phải dựa vào sinh thiết và có tiêu hủy xương. Trong điều trị, tùy hoàn cảnh mà chỉ định phải cắt bỏ hay nạo chỗ tổn thương.

Với tổn thương không thể nạo được như ở cột sống cổ, phải chiếu tia liều vừa phải (300 - 600 rad). Sau khi chụp tia X và chụp nhấp nháy để đánh giá sự lan tỏa của bệnh, phải theo dõi 6 tháng chụp lại một lần, trong vòng 3 năm. Nếu không có thêm tổn thương sau 12 tháng từ khi chẩn đoán, thì mới chứng tỏ tổn thương không phát triển thêm nữa.

Bệnh u hạt tế bào Langerhans (ưa eosin) nhiều ổ, cũng thường thấy ở trẻ em, với đặc điểm có nhiều tổn thương ở bất cứ nơi nào, song ít khi ở xương bàn chân và bàn tay.

Trong bệnh đái tháo nhạt thoáng qua hay kéo dài do bệnh u hạt thì có 1/3 số bệnh nhân có tổn thương ở vùng dưới đồi, 20% có gan to, 30% có lách to, và một nửa số bệnh nhân có tổn thương hạch bạch huyết toàn thể hay khu trú. Tổn thương cũng có thể ở da, âm hộ, lợi, phổi, tuyến ức. Xét nghiệm ít giúp ích cho chẩn đoán bệnh u hạt tế bào Langerhans nhiều ổ, nên cần sinh thiết chỗ tổn thương. Nói chung đây là một bệnh lành tính, bệnh u hạt tế bào Langerhans nhiều ổ có thể điều trị tốt nhất bằng liều thấp và vừa phải với các thuốc như metrotrexat, predsnison, vinblastin, với kết quả là các tổn thương giảm.

ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN CÓ BỆNH HẠCH BẠCH HUYẾT

Với kỹ thuật khám thực thể tốt trong động tác sờ và đánh giá hạch bạch huyết là điều mấu chốt cung cấp nhiều thông tin hữu ích cho việc chẩn đoán và điều trị. Khi đánh giá hạch, cần chú ý tới kích thước, vị trí, mật độ và tính di động. Với hạch cổ, người khám có thể đứng phía sau hay đối diện vị trí ngồi của bệnh nhân để sờ nắn cổ, khám từng nhóm hạch lần lượt. Hạch dưới cằm nằm ở dưới cằm ở đường giữa hay hai bên; hạch dưới hàm ở dưới quai hàm gần góc hàm; hạch cổ ở dọc bờ trước cơ ức-đòn-chũm, hạch trên đòn thấy ở phía sau phần giữa xương đòn. hạch dưới chẩm ở mỏm của tam giác cổ sau, và hạch trước và sau tai ở gần giữa thành ngực của nách; hạch nách bên khu trú ở gần phần trên xương cánh tay, dọc tĩnh mạch nách, dễ sờ thấy khi bệnh nhân giơ cao cánh tay lên. Hạch dưới xương vai có thể thấy ở dưới bờ trước của cơ rộng lưng, hạch ngực thấp ở dưới bờ bên của cơ ngực lớn. Hạch dưới xơng đòn có thể thấy dưới đầu ngoài của xương đòn. Hạch ở mỏm trên ròng rọc khu trú khoảng 3cm gần đường giữa mỏm lồi cầu cánh tay. Muốn sờ thấy hạch mỏm trên lồi cầu phải sờ qua vùng hạch trên lồi cầu theo hướng từ trước ra sau. Hạch bạch huyết trong ổ bụng to có thể khó thấy, chỉ sờ thấy khi ổ bụng trống hay lép. Hạch ở hố chậu có thể sờ thấy khi nắn sâu khắp vùng xương chậu ở phần bụng dưới.

Tùy theo vị trí xuất hiện của hạch và biểu hiện triệu chứng lâm sàng, việc xác định bệnh hạch bạch huyết sẽ khác nhau. Hạch trên đòn to thường do u lympho, u ở dạ dày - ruột hay trong lồng ngực, cần tiến hành sinh thiết. Hạch cổ xuất hiện nhanh ở người lớn mà không có dấu hiệu nhiễm khuẩn ở mặt và cổ thì nghi là hội chứng nhiễm khuẩn tăng bạch cầu đơn nhân. Nếu hạch to khu trú ở cổ kéo dài, và các phản ứng huyết thanh với nhiễm virus EB, virus cự bào, nhiễm toxoplasma, cũng như chụp X-quang lồng ngực và nghiệm pháp bì PPD đều âm tính, thì cần sinh thiết hạch để tìm u lympho, bệnh sarcoid, carcinom và các bệnh khác như trong bảng 55-1.

Hạch to hai bên cổ cần phải khám cẩn thận để tìm bệnh ác tính ở cổ, mũi và họng. Ở bệnh nhân có hạch mới to ở nách hay bẹn mà không có triệu chứng gì thì cần làm sinh thiết. Nếu bệnh nhân có sốt và có một số triệu chứng, cần cố gắng tìm nguyên nhân như hội chứng nhiễm khuẩn tăng bạch cầu đơn nhân trước khi sinh thiết hạch.

Hạch bạch huyết to toàn thể có thể do một bệnh nhiễm khuẩn toàn thể, phản ứng thuốc, bệnh ác tính

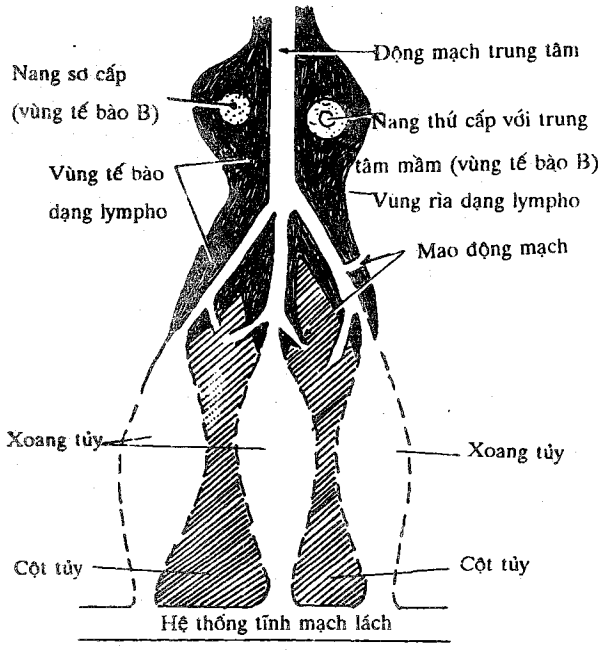
hay một trong hội chứng hạch bạch huyết hệ thống (bảng 55-1). Hỏi bệnh sử và khám xét thực thể có thể có hướng chẩn đoán và nên thăm dò trực tiếp thêm (như phân tích máu toàn bộ, cấy máu, chụp X-quang lồng ngực, phản ứng huyết thanh, nghiệm pháp bì). Nếu hạch to hệ thống, kéo dài, mà không có một nguyên nhân rõ ràng thì cần làm sinh thiết hạch. Mỗi lần làm sinh thiết hạch bạch huyết, cần phải cấy mô tổ chức để tìm vi khuẩn, làm đông lạnh ở dung dịch nitrogen để định loại tế bào lympho, hay xác định loại tế bào ác tính, và phân tích giải phẫu bệnh học thường quy. Khoảng 50% đến 60% các trường hợp sinh thiết hạch có thể cho ngay thông tin chẩn đoán. Khoảng 25% số bệnh nhân mà kết quả sinh thiết không chẩn đoán được thì bệnh tiến triển trong vòng một năm (thường là u lympho) lại có chỉ định sinh thiết lại. Do đó, một số ít trường hợp phải sinh thiết lại, nhất là hạch bạch huyết to và các triệu chứng khác vẫn tồn tại.

Danh từ *quá sản hạch bạch huyết không điển hình* hướng tới một thực thể không có biểu hiện lâm sàng, hay bệnh học rõ ràng, nhưng nghi là một bệnh tạo u và không thể giải thích được đó là một bệnh u lympho, vì 30% số bệnh nhân khi sinh thiết hạch đọc là quá sản không điển hình, nhưng cuối cùng phát triển thành u lympho, do đó, cần sinh thiết hạch lại nếu hạch tiếp tục to. Chọc hút sinh thiết bằng kim là một kỹ thuật an toàn để đánh giá ban đầu hạch bạch huyết ở nông. Chọc hút hạch bạch huyết có thể giúp chẩn đoán di căn ung thư và nhiễm khuẩn, song ít giúp ích cho chẩn đoán các bệnh u lympho và bệnh máu ác tính khác.

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA LÁCH

Lách là một cơ quan mô lưới hạch bạch huyết, ít nhất có bốn chức năng sinh lý chính. Trước hết, lách là một cơ quan của hệ miễn dịch, là nơi chính để thanh thải các vi sinh vật và các kháng nguyên dạng phân tử từ dòng máu, và phát sinh các đáp ứng tế bào hay thể dịch đối với các kháng nguên lạ. Thứ hai, lách là nơi giữ lại và loại bỏ các tế bào máu bình thường và bất thường. Thứ ba, hệ tuần hoàn mạch lách đóng vai trò điều hòa tuần hoàn cửa. Thứ tư, bình thường sự tạo máu ở người lớn ban đầu ở tủy xương, song trong một số tình trạng bệnh lý, như khi tủy bị xâm lấn hay kích thích đáp ứng quá mức, lách có thể trở thành nơi sản sinh tế bào máu ngoài tủy.

Lách được sắp xếp thành vùng tủy đỏ và tủy trắng (Hình 55-2). Tủy đỏ gồm các xoang chứa đầy máu và cột tủy được lót bằng tế bào lưới-nội mô. Tủy trắng chứa tiểu động mạch trung tâm, bao quanh là khối tế bào lympho nhỏ, đó là những tế bào lympho T hỗ trợ T_4^+ sơ cấp. Kế cận với lớp vỏ tế bào lympho T quanh mạch là các nang của tế bào lympho B có chứa các trung tâm mầm tạo ra tế bào B và đại thực bào. Phần ngoài cùng của tủy trắng là lớp tế bào B khác, gọi là vùng ria xen lẫn vùng tủy đỏ.



Hình 55-2. Sơ đồ cấu trúc của lách. Lách được tạo thành bởi nhiều đơn vị tủy đỏ và tủy trắng tập trung quanh nhánh động mạch lách nhỏ, gọi là tiểu động mạch trung tâm. Vùng tủy trắng của lách là vùng dạng lympho, còn vùng tủy đỏ bao gồm các xoang tủy và cột tủy. Trong tủy trắng, vùng tế bào B là những nang sơ cấp và thứ cấp, và vùng rìa dạng lympho, còn vùng tế bào T là những tế bào lympho quanh nang và mao động mạch. (Vẽ lại theo Videback và cộng sự).

Sự cung cấp máu và đường lưu thông máu trong lách khá đồng nhất, giải phẫu lách cắt nghĩa được đường lưu thông máu trong lách (hình 55-2). Máu

đi vào trong lách qua động mạch lách. Động mạch lách phân chia thành nhiều nhánh đi vào lách qua tổ chức liên kết gọi là các bè, rồi từ các bè đi vào các động mạch nhỏ gọi là động mạch trung tâm. Từ động mạch trung tâm, dòng máu tới các mao động mạch. Những lớp tế bào T quanh động mạch bao quanh các nang tế bào B, tồn tại quanh mạch tới khi trở thành các động mạch nhỏ. Máu ở các tiểu động mạch trung tâm đổ qua mao động mạch tới tiểu động mạch trung tâm còn đổ vào những xoang lót đại thực bào của tủy đỏ và vào lưới sợi của tế bào lưới nội mô, và tổ chức thực bào gọi là cột tủy. Máu từ xoang tủy đỏ và cột tủy trực tiếp vào hệ thống tĩnh mạch lách. Trong khi hồng cầu đi từ động mạch trung tâm đến cột tủy, rồi cuối cùng tới xoang lách, thì hồng cầu được tập trung vào cột tủy có nhiều đại thực bào. Hồng cầu tuần hoàn tích tụ ở cột tủy, rồi qua xoang nội mô nhỏ vào xoang tủy đỏ, rồi tiếp tục vào hệ thống tĩnh mạch lách, tạo thành khối hồng cầu ở cột tủy rồi đi qua các khe nhỏ để vào xoang được gọi là *sự điều kiện hóa hồng cầu*. Vì lý do lão hóa, các hồng cầu ít biến dạng hơn và không qua được các khe nhỏ để vào xoang lách; chúng được giữ lại ở cột tủy và bị thực bào bởi các đại thực bào, đó là quá trình *lựa chọn*. Các vật thể nhỏ của hồng cầu như thành phần của nhân (thể Howell - Jolly), huyết cầu tố đã biến chất (thể Heinz), hay ký sinh trùng sốt rét có thể bị kẹt lại, trong khi hồng cầu đi từ cột tủy đến xoang lách, và bị giữ lại ở lách, còn hồng cầu thì trở lại vòng tuần hoàn - đó là quá trình *bẫy hãm* ở lách.

Nhiều cơ chế gây lách to là do cường năng của lách. Nhiều bệnh có kèm theo lách to thì có sáu cơ chế sinh bệnh cơ bản của lách to. (1) Lách to do tăng sản hệ thống miễn dịch hay hệ thống lưới-nội mô trong bệnh nhiễm khuẩn như viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, hay bệnh miễn dịch như hội chứng Felry. Tăng sản lưới-nội mô cũng xảy ra ở các bệnh phối hợp với tan hồng cầu bất thường như bệnh hồng cầu hình cầu di truyền, thalasemia hay bệnh hồng cầu hình liềm. (2) Lách to do thay đổi luồng máu ở lách trong xơ gan hay lách, huyết khối tĩnh mạch gan hay cửa. (3) Các bệnh tạo u ác tính có thể gây lách to thứ phát trong bệnh bạch cầu hay di căn của bệnh u đặc. (4) Lách to còn do hiện tượng tạo máu ngoài tủy tại lách như trong hội chứng loạn sản tủy, hay giảm năng tạo tủy xương. (5) Lách to do thâm nhiễm những chất bất thường tại lách như trong bệnh thoái hóa dạng tinh bột, bệnh Gaucher. (6) Lách to còn có thể do tổn thương choán chỗ như u máu, hay kén ở lách.

NHỮNG BỆNH CÓ LÁCH TO

Có đủ loại bệnh làm tăng tế bào và tăng phân bố mạch ở lách (bảng 55-2). Tăng tế bào trong nhiễm khuẩn là do tăng sản tế bào lympho và đại thực bào ở cả hai vùng tủy đỏ và tủy trắng. Thường gặp lách to trong bệnh nhiễm khuẩn toàn thân. U hạt nhiễm khuẩn do nhiễm mycobacterium hay nấm, xảy ra ở cả tủy đỏ lẫn tủy trắng. Trong các bệnh phối hợp với rối loạn điều hòa miễn dịch như viêm khớp dạng thấp và luput ban đỏ hệ thống, lách to thường do tăng sản dạng lympho với nang lympho to ở vùng tủy trắng, và tăng số lượng tương bào và đại thực bào quanh tiểu động mạch ở tủy đỏ và cột tủy. lách to đồng thời có bất thường về tuần hoàn máu ở lách thường là do sung huyết thụ động mạn tính vì tăng áp lực tĩnh mạch cửa, hay tắc nghẽn tĩnh mạch cửa. Hội chứng Banti là trường hợp lách to sung huyết có cường lách với xơ gan và tăng áp lực cửa, về tổ chức học biểu hiện có sung huyết ở tủy đỏ, có sự tích tụ và tập trung hồng cầu ở phần cột tủy nở rộng ra và xoang lách. Trong trường hợp lách to sung huyết, có hiện tượng tăng sản hệ lưới nội mô với tăng sinh tế bào lót sừng tủy đỏ và xoang. Lách to phối hợp với hồng cầu bất thường như bệnh hồng cầu hình tròn di truyền, có hiện tượng tích lũy các hồng cầu bất thường ở xoang và cột tủy, vì độ cứng của hồng cầu tăng, nên giảm khả năng lọt qua lớp nội mô ở xoang tủy đỏ.

Trong trường hợp xơ hóa tủy với dị sản tủy, có hiện tượng sinh máu ngoài tủy trong xoang lách, kể cả ba dòng tế bào máu, làm các xoang tủy giãn và sưng phồng lên. Trong trường hợp tạo máu ngoài tủy thứ phát như hội chứng giảm năng tạo tủy xương, sự tạo máu ngoài tủy chỉ xảy ra ở một hay hai dòng tế bào, đặc biệt ở dòng hồng cầu. Bệnh thâm nhiễm ác tính có thể gây tăng tế bào dạng lympho ở tủy trắng từng ổ hay toàn thể, như trong trường hợp bệnh Hodgkin và u lympho, hay thâm nhiễm vùng tủy đỏ bởi các tế bào ác tính như bệnh bạch cầu hạt mạn tính, bạch cầu cấp, bệnh tế bào bón hệ thống, và carcinom di căn. Những bệnh thâm nhiễm ở lách như bệnh Gaucher và Niemann Pick, lách to do tăng số lượng mô bào ở tủy đỏ của lách. Nhiễm độc do tuyến giáp

có thể có lách to do nội tiết tố của tuyến giáp làm tăng sinh dạng lympho. Bệnh sarcoid làm lách to do phát triển vùng viêm nhiễm u hạt ở tổ chức lympho của tủy trắng. Bệnh phình động mạch lách có thể gây lách to không giải thích được, đau phần bụng trên bên trái, chụp X-quang có thể thấy một vòng vôi hóa ở vùng lách.

Bảng 55-2. Các bệnh có lách to

I. Nhiễm khuẩn
- A. Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn
- B. Nhiễm khuẩn huyết
- C. Viêm màng trong tim nhiễm khuẩn
- D. Lao
- E. Sốt rét
- F. Bệnh leishmania
- G. Bệnh do Trypanosoma
- H. Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
- I. Viêm gan do virus
- J. Giang mai bẩm sinh
- K. Áp xe lách
- L. Bệnh nấm Histoplasma lan tỏa

II. Bệnh da rối loạn điều hòa miễn dịch
- A. Viêm khớp dạng thấp (hội chứng Felty)
- B. Luput ban đỏ hệ thống
- C. Thiếu máu tan máu miễn dịch
- D. Bệnh hạch bạch huyết nguyên bào miễn dịch - mạch
- E. Hội chứng phản ứng thuốc với bệnh huyết thanh
- F. Giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu trung tính miễn dịch

III. Bệnh do rối loạn tuần hoàn lách
- A. Xơ gan Laennec và sau hoại tử
- B. Tắc nghẽn tĩnh mạch gan
- C. Bệnh sán máng gan
- D. Tắc nghẽn tĩnh mạch cửa hay biến dạng xoang hang
- E. Tắc nghẽn tĩnh mạch lách
- F. Suy tim sung huyết mạn tính
- G. Phình động mạch lách

IV. Bệnh phối hợp với hồng cầu bất thường
- A. Bệnh hồng cầu hình tròn
- B. Bệnh hồng cầu hình liềm
- C. Bệnh hồng cầu hình bầu dục
- D. Thalasemi

V. Bệnh thâm nhiễm ở lách
- A. Lành tính - Thoái hóa dạng tinh bột, bệnh Gaucher, bệnh Niemann Pick, hội chứng Hurler, bệnh Tangier, u hạt tế bào Langerhans (ưa eosin) nhiều ổ, sinh máu ngoài tủy, u mô thừa, u xơ, u mạch, u bạch huyết, nang ở lách.
- B. Ác tính - bệnh bạch cầu, u lympho, u lympho Hodgkin, u lách tiên phát, sarcom mạch, u di căn, hội chứng tăng sinh tủy

VI. Bệnh khác hay bệnh không rõ nguyên nhân
- A. Lách to không rõ nguyên nhân (tự phát)
- B. Nhiễm độc do tuyến giáp
- C. Thiếu máu thiếu sắt
- D. Bệnh sarcoid
- E. Nhiễm độc berili.

Mức độ lách to thay đổi tùy bệnh thực thể. Lách to ít gặp trong trường hợp gan sung huyết thụ động mạn tính do suy tim, sốt rét cấp, thương hàn, viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, thalasemia thể nhẹ. Lách to vừa phải thường do viêm gan, xơ gan, u lympho, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, thiếu máu tan máu, áp xe và nhồi máu ở lách, và thoái hóa dạng tinh bột. Lách rất to xảy ra trong bệnh bạch cầu tủy mạn tính, dị sản tủy với xơ hóa tủy không rõ nguyên nhân, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh Gaucher và Niemann Pick, bệnh sarcoid, thalasemia thể nặng, sốt rét mạn tính, giang mai bẩm sinh, bệnh leishmania, và một số trường hợp tắc nghẽn tĩnh mạch lách.

CHẨN ĐOÁN BỆNH NHÂN CÓ LÁCH TO

Khi lách ở vị trí bình thường và kích thước bình thường, thì không thể sờ nắn được lách qua sờ nắn bụng. Kích thước lách bình thường có chiều dài khoảng 12cm, chiều rộng khoảng 7cm. Do lách ở vị trí xiên chéo với ổ bụng, trục dọc của lách ở sau và song song với xương sườn thứ 10, trên đường nách

giữa, còn chiều ngang của lách ở giữa xương sườn thứ 9 và 11. Do đó, để gõ được vùng đục của lách, đặt bệnh nhân nằm nghiêng bên phải, xác định khoảng liên sườn thứ 9 bằng cách lấy mốc mỏm xương bả vai ở khoảng liên sườn thứ 7, rồi đến xuống khoảng liên sườn thứ 9. Nếu vùng đục vượt quá khoảng liên sườn thứ 7 và thứ 9 thì nghi là lách to, mặc dầu nước ở dạ dày và phân ở đại tràng có thể gây ra một vùng đục giống vùng đục của lách như vậy. Sờ nắn ở góc trái ở phần tư trên bằng cách đặt bệnh nhân nằm ngửa hay nghiêng phải, với tay phải của người khám và bàn tay trái của người khám đặt dưới phần lồng ngực, nắm lấy phần sau xương sườn dưới. Để sờ được lách to nên khám vào lúc bệnh nhân thở sâu, người khám có thể sờ thấy đầu dưới của lách to. Để tránh bỏ sót một lách to, phải nắn dần dần từ bụng dưới lên góc trái ở phần tư trên.

Để phát hiện trường hợp lách to ít đến to vừa, thì khám thực thể có thể khó khăn, nhất là ở bệnh nhân béo phì. Có một số kỹ thuật khác để đánh giá kích thước lách là chụp nhấp nháy gan lách, chụp cắt lớp với máy tính điện tử, dùng siêu âm góc trái ở phần tư trên. Ba kỹ thuật này còn giúp ích cho việc xác định các khuyết tật ở lách, nang kén, nhồi máu u lách hay tổ chức lách phụ do lách phụ bẩm sinh, hay ổ tổ chức lách còn lại sau khi vỡ lách.

Khi khám xét bệnh nhân có lách to, cần xem xét lách to ở bệnh cấp, bán cấp hay mạn tính. Lách to, mềm, có kèm theo đau ở góc trái ở phần tư trên bụng thì nghĩ là tụ máu dưới bao lách, vỡ lách hay nhồi máu ở lách. Dụng giập lách kèm theo tụ máu ở lách có thể xảy ra do chấn thương trực tiếp, song cũng có thể xảy ra trong khung cảnh các bệnh nhiễm khuẩn như sốt rét, thương hàn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, do virus EB. Nhồi máu ở lách có thể do tắc nghẽn hồng cầu hình liềm (bệnh hồng cầu hình liềm), hay do nghẽn mạch (huyết khối ở thành lách; u niêm hang hay xùi ở van tim), có thể phát hiện bằng chụp nhấp nháy hay động mạch đồ lách, Một số rối loạn khác có thể biểu hiện cấp tính ở lách như bệnh di căn lan tỏa ở lách và chảy máu trong nang kín ở lách.

Bệnh có sốt cấp tính kèm theo lách to có thể là viêm màng trong tim nhiễm khuẩn, hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, lao và bệnh nấm Histoplasma. Sốt, hạch to ngoại biên, và lách to, có hoặc không có ban hay đau khớp thì phải nghĩ tới hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, u lympho Hodgkin, bệnh mạch tạo keo, luput ban đỏ hệ thống hay hội chứng bệnh huyết thanh.

Bệnh cấp tính có lách to, có kèm thiếu máu, có hoặc không có chảy máu thì nghĩ tới thiếu máu tan máu tự miễn, hội chứng tăng sinh tủy hay bạch cầu cấp.

Lách to, có kèm theo triệu chứng bệnh mạn tính, thì phải nghĩ tới một loạt bệnh đã thống kê trong bảng 55-2. Một nguyên nhân phổ biến của lách to trong trường hợp này là bệnh về gan có tăng áp lực cửa. Lách to sung huyết thường gặp ở bệnh nhân có bệnh gan hay huyết khối ở tĩnh mạch lách hay tĩnh mạch cửa. Lách to có kèm biểu hiện viêm khớp dạng thấp và giảm bạch cầu, cần chú ý đến hội chứng Felty. Lách to, kèm theo bệnh hạch bạch huyết cần nghĩ tới bệnh bạch cầu kinh thể lympho hay u lympho. Da huyết và tăng hematocrit cần nghĩ tới bệnh tăng hồng cầu vô căn hay bệnh phổi mạn tính, kèm theo có suy tim phải và lách to sung huyết. Sụt cân hay có các triệu chứng bệnh mạn tính khác, thì nghĩ tới bệnh bạch cầu hay hội chứng tăng sinh tủy, cũng như các bệnh về huyết cầu tố. Chọc hút và sinh thiết tủy sẽ giúp chẩn đoán bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh tích lũy mỡ, bệnh nấm hay mycobactrium lan tỏa, bệnh ác tính di căn, và thoái hóa dạng tinh bột.

Đôi khi phải chỉ định mở bụng và cắt bỏ lách trong chẩn đoán lách to. Việc quyết định mở thành bụng để chẩn đoán bệnh nhân mà lách to không cắt nghĩa được là điều khó khăn và phải tính đến tuổi bệnh nhân, triệu chứng lâm sàng và những kết quả xét nghiệm bất thường. Một nghiên cứu nêu lên là có 3% số sinh viên vào trường không có lách sờ thấy được, và 6 năm sau không thấy có nguy cơ bệnh gì. Một nghiên cứu khác ở người lớn tuổi hơn (trung bình 49 tuổi) đã bị cắt bỏ lách trước đây vì lách to không chẩn đoán được, thấy có triệu chứng và hội chứng của bệnh mạn tính, chứng tỏ có một bệnh tồn tại ở phần lớn số bệnh nhân đã cắt lách.

CƯỜNG LÁCH

Từ cường lách chỉ tình trạng lách thải trừ quá nhiều số lượng hồng cầu, bạch cầu hạt hay tiểu cầu khỏi tuần hoàn. Các cơ chế tổng quát của việc thải trừ các thành phần hữu hình, gồm sự gia tăng ứ trệ các tế bào , do bất thường về huyết động của tuần hoàn máu lách hay do sản sinh các kháng thể kháng hồng cầu, bạch cầu hạt hay tiểu cầu, khiến các tế bào này

bị tấn công và được đại thực bào thanh thải ở lách. Những trường hợp có sung huyết thụ động ở lách sẽ sản sinh các cặn máu bất thường ở xoang và sừng tủy đỏ. Lúc đó có tình trạng ứ trệ huyết tương, máu rất cô đặc ở trong lách và giảm oxy, tế bào máu dễ bị thực bào bởi đại thực bào ở sừng tủy. Tiêu chuẩn chẩn đoán cường lách bao gồm (1) lách to, (2) có phá hủy một hay nhiều dòng tế bào máu ngoại biên, (3) sinh sản tế bào ở tủy bình thường hay tăng, trong đó dòng tế bào thiếu ở ngoại biên vẫn bình thường, và (4) hoặc là, có bằng chứng tăng các tế bào luân chuyển của dòng tế bào bị phá hủy, như tăng hồng cầu lưới, tăng tế bào đũa trung tính, hay có tiểu cầu chưa trưởng thành ở tuần hoàn.

Việc điều trị cường lách tùy thuộc vào bệnh chính hay quá trình sinh bệnh chính. Nếu rối loạn chính gây cường lách không thể chữa được, thì có thể chỉ định cắt lách cho các trường hợp thiếu hụt tế bào máu nặng (xem phần chỉ định cắt lách ở dưới).

GIẢM NĂNG LÁCH

Từ giảm năng lách hay không có lách dùng để chỉ tình trạng giảm hay không có chức năng lách. Nguyên nhân thường gặp của tình trạng giảm năng lách là do cắt lách, không có lách bẩm sinh, thiếu máu hồng cầu hình liềm ở bệnh nhân trên 5 tuổi (tự cắt lách do bị nhồi máu lách nhiều lần) và chiếu tia xạ ở lách. Trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, trên 5 tuổi mà vẫn sờ thấy lách thì phải nghi có bệnh alpha-thalasemia kèm theo. Máu ngoại biện chứng tỏ có giảm năng lách là có nhiều hồng cầu còn nhân, hồng cầu có thể Howell - Jolly, hồng cầu thể Heinz, cũng như hồng cầu hình bia và hình răng cưa.

Bệnh nhân đã cắt lách hay bệnh nhân không có chức năng lách (như bệnh hồng cầu hình liềm) dễ bị nhiễm khuẩn, thường không chống đỡ được và bị đe dọa về sự sống, đặc biệt bị nhiễm các vi sinh vật có nang bọc như *streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, escherichia coli, và haemophilus influenzue.* Nguyên do là vì bị giảm hay mất chức năng thanh lọc của lách để thanh thải vi khuẩn đã được bọc kháng thể, cũng như giảm sản các kháng thể IgG và IgM (opsonin) cần cho việc gắn vi khuẩn. Vì thế, người ta đề nghị nên chủng vaccin phế cầu cho bệnh nhân trên 2 năm bị cắt lách và trước khi chỉ định cắt lách. Khi có biểu hiện giảm năng lách ở máu ngoại biên (thể Howell - Jolly) ở người có lách to hay không to, thì nên nghĩ tới một bệnh thâm nhiễm ở lách như sarcom mạch tiên phát ở lách.

CHỈ ĐỊNH CẮT BỎ LÁCH

Chấn thương lách do tai nạn hay trong phẫu thuật, là chỉ định cắt bỏ lách thông thường nhất. Chỉ định cắt bỏ toàn bộ khối lách khi bị u lách hay shunt lách-trực tràng. Mở bụng và cắt bỏ lách đồng thời còn là biện pháp chủ yếu để chẩn đoán bệnh nhân Hodgkin ở giai đoạn sớm, được coi như chiếu tia xạ điều trị đơn thuần. Cắt bỏ lách còn được chỉ định trong trường hợp lách to vô căn, khi mọi thăm dò không chẩn đoán được, song nếu lách chỉ sờ thấy được, không to quá, thì không nên cắt bỏ. Trường hợp cường lách trong bệnh u lympho có thể giảm tế bào máu kéo dài, có thể có đáp ứng tốt với cắt bỏ lách. Trong bệnh bạch cầu thể tế bào tóc thường có cường lách, cắt lách thường có hiệu quả, đa số trường hợp có giảm bệnh, 50% trường hợp giảm bệnh 5 năm.

Đối với hội chứng Felty (viêm khớp dạng thấp và cường lách) và bệnh Gaucher cũng cần cắt bỏ lách khi lách to gây giảm bạch cầu trung tính, hay có các biến chứng khác do cường lách. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch đã điều trị nội khoa kéo dài, thì cắt bỏ lách có thể mang lại hiệu quả (xem Chương 279). Đối với thiếu máu tan máu, hồng cầu nhỏ hình tròn di truyền, hồng cầu hình bầu dục di truyền, thiếu máu tan máu miễn dịch do kháng thể nóng IgG và thiếu pyruvat-kinaza, thì cắt lách có thể cải thiện được bệnh. Cắt bỏ lách thường là cần thiết trong giai đoạn muộn của thalasemia nặng, khi có giảm bạch cầu trung tính hay giảm tiểu cầu, hoặc khi nhu cầu truyền máu tăng gấp đôi. Trong bệnh bạch cầu kinh thể lympho và thể tủy, cũng như trong trường hợp dị sản tủy vô căn, có thể có cường lách; và trong bệnh bạch cầu kinh thể lympho, có thể có thiếu máu tan máu miễn dịch và giảm tiểu cầu, thì cần cắt bỏ lách (Chương 289 và 292).

56. RỐI LOẠN THỰC BÀO

Bạch cầu là những thành phần tế bào chính đáp ứng miễn dịch và viêm, bao gồm bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, bạch cầu đơn nhân to, bạch cầu ưa eosin và bạch cầu ưa base. Máu là nguồn

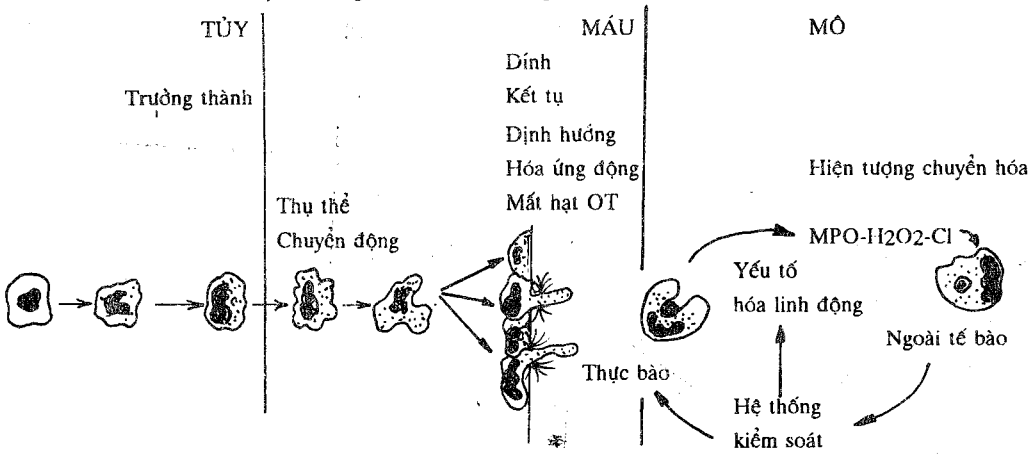
chứa bạch cầu sẵn sàng nhất và là phương tiện phân phối bạch cầu từ nơi sản xuất là tủy tới các mô khác nhau. Số lượng bạch cầu bình thường ở người lớn từ 4,5 đến $11x10^{16}$ tế bào/mm^3, bảng các chỉ số bình thường theo tuổi ở phần phụ lục. Tế bào nhiều nhất là bạch cầu trung tính (54-62%), sau đó đến bạch cầu lympho (25-33%), bạch cầu đơn nhân to (3-7%), bạch cầu ưa eosin (1-3%) và bạch cầu ưa base (0,-0,75%). Người ta cho rằng các loại bạch cầu đều xuất phát từ tế bào nguồn chung ở tủy xương. Ba phần tư số các tế bào có nhân ở tủy xương sản sinh ra bạch cầu. Nói chung sự trưởng thành của bạch cầu chịu sự kiểm soát điều hòa của nhiều yếu tố, các yếu tố này chưa được xác định hoàn toàn vì sự biến đổi về số lượng và các loại bạch cầu thường phối hợp với nhiều bệnh nên người ta thường đếm toàn bộ (số tế bào trong 1 mm^3) và số loại tế bào khác nhau. Bạch cầu lympho và bạch cầu ưa base sẽ được bàn đến ở chương khác. Chương này tập trung vào bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân to và bạch cầu ưa eosin.

BẠCH CẦU TRUNG TÍNH

SỰ TRƯỞNG THÀNH Các sự kiện quan trọng của đời sống bạch cầu trung tính được tóm tắt ở hình 56-1. Bình thường bạch cầu trung tính ở người chỉ sản sinh từ tủy xương mà thôi. Số lượng tế bào nguồn cần thiết cho sự tạo máu ước tính từ 400 đến 500. Một bằng chứng có sức thuyết phục nói rằng các bạch cầu đơn nhân to ở máu và mô đại thực bào sản sinh các yếu tố kích thích quần thể, các hormon cần cho sự tăng trưởng của bạch cầu đơn nhân to và bạch cầu trung tính ở tủy xương. Hệ thống tạo máu không chỉ sản sinh đủ bạch cầu trung tính (khoảng $1,3x10^{11}$ tế bào/người nặng 80kg một ngày) để thực hiện chức năng sinh lý mà còn có một lượng dự trữ lớn ở tủy để có thể được huy động để đáp ứng với viêm hoặc nhiễm khuẩn. Tăng số lượng bạch cầu trung tính ở máu được gọi là tăng bạch cầu trung tính, khi có tế bào chưa trưởng thành ở máu gọi là "bạch cầu chuyển trái". Giảm số lượng bạch cầu trung tính ở máu gọi là *giảm bạch cầu trung tính.*

Bạch cầu trung tính được tạo ra từ tế bào nguồn đa năng. Đặc điểm của giai đoạn cuối cùng của sự tạo máu là xuất hiện các tế bào có hình thái riêng biệt. Nguyên tủy bào là tế bào tiền thân có thể nhận biết được, tiếp theo là tiền tủy bào. Tiền tủy bào được hình thành khi sản sinh ra các hạt thể tiêu bào, gọi là các hạt ban đầu hay hạt ưa xanh anilin. Những hạt ban đầu này chứa nhiều hydrolaza, elastaza, myeloperoxidaza và protein cation. Tiền tủy bào phân chia thành tủy bào, tủy bào tổng hợp các *hạt đặc hiệu hay thứ cấp*, có chứa các hợp phần duy nhất (đặc hiệu) như lactoferrin, vitamin B12 - gắn với protein, và có thể có cytochrom b, histaminaza, và các thụ thể với các yếu tố dính và hút một số hóa chất. Những hạt thứ phát không chứa hydronaza acid, nên không phải là thể tiêu bào cổ điển. Những hạt này được sẵn sàng giải phóng ra ngoài tế bào, sự huy động chúng có lẽ có tầm quan trọng trong việc điều biến quá trình viêm. Trong các giai đoạn chót của sự trưởng thành không có phân chia tế bào, tế bào chuyển thành dạng hậu tủy bào, rồi tế bào đũa trung tính có nhân hình xúc xích. Khi tế bào đũa trưởng thành thì nhân có hình nhiều thùy.

Hình 56-1. Sơ đồ chu kỳ đời sống của bạch cầu trung tính



Trong nhiễm khuẩn cấp nặng, các hạt trung tính trong bào tương nhô lên gọi là hạt độc. Hạt độc là những hạt không trưởng thành hay các hạt ưa xanh anilin bất thường. Những hạt vùi ở bào tương (thể Doehle) có thể thấy trong nhiễm khuẩn và có thể có nhiều đoạn của lưới nội bào tương. Thường thấy các không bào trung tính lớn trong nhiễm vi khuẩn cấp và có thể có màng ẩm bào, còn gọi là màng lộn vào trong.

Từ lâu người ta cho rằng, bạch cầu trung tính là một quần thể tế bào đồng nhất. Song, khi nghiên cứu chức năng của bạch cầu trung tính thì thấy chúng không đồng nhất. Gần đây các kháng thể đơn dòng xuất hiện, chỉ ra rằng chỉ có một loại bạch cầu trung tính trưởng thành. Có ý nghĩa cho sự không đồng nhất của bạch cầu trung tính còn chưa biết rõ.

SỰ GIẢI PHÓNG TỦY VÀ CÁC KHU VỰC TUẦN HOÀN

Nhiều yếu tố, kể cả interleukin I (chất gây sốt nội sinh) hay đoạn bổ thể C3e, huy động bạch cầu từ tủy xương và đưa vào máu trong tình trạng không bị kích thích. Bình thuường, có khoảng 90% bạch cầu trung tính ở trong tủy xương, 2 đến 3% ở khu vực tuần hoàn, phần còn lại ở trong các mô. Tổng lượng bạch cầu máu tồn tại ở hai khu vực: một phần bám dính vào tế bào nội mô, và một phần tự do lưu động trong tuần hoàn. Trong đáp ứng với các kích thích hóa ứng động từ các mô (như sản phẩm bổ thể C5a, acid arachidonic, dẫn chất leukotrien B_4, hay sản phẩm N-formylmethiony-lleucylphenylalanin), thì tính dính của bạch cầu trung tính tăng, tế bào tuần hoàn kết cụm với nhau và bám dính vào nội mô. Biểu hiện tăng thụ thể glycoprotein với C3b (còn gọi là CR3) cũng liên quan mật thiết với độ dính tăng. Các thụ thể các chất hút hóa học và opsonin cũng có thể được huy động, các tế bào hướng về nguồn chất hút hóa học ở ngoài mạch sẽ tăng di động (hóa tăng động) và di chuyển theo hướng (hóa ứng động) vào các mô. Quá trình di chuyển vào các mô gọi là *sự xuyên mạch của bạch cầu*, bạch cầu trung tính lọt qua giữa các tế bào nội mô sau mạch, các tế bào này mở chỗ tiếp nối các tế bào để bạch cầu đi qua. Các đáp ứng nội mô (tăng dòng máu thứ phát, tăng giãn mạch và tăng tính thấm) được điều hòa bởi độc tố phản vệ (như sản phẩm bổ thể C3a và C5a), cũng như tác nhân gây giãn mạch như bradykinin và prostaglandin E và I. Ở người lớn khỏe mạnh, phần lớn bạch cầu trung tính rời khỏi cơ thể bằng cách di chuyển qua niêm mạc đường dạ dày-ruột. Bạch cầu trung tính bình thường chỉ ở vòng tuần hoàn một thời gian ngắn, nửa đời sống của bạch cầu từ 6 đến 7 giờ. Khi ở các mô, bạch cầu trung tính giải phóng các enzym như colagenaza và elastaza, các men này giúp cho việc hình thành các ổ áp xe. Bạch cầu trung tính tiêu (thực bào) các chất sinh bệnh đã được oposonin hóa bởi các chất như globulin miễn dịch G (IgG) và sản phẩm bổ thể C3b. Fibronectin và tetrapeptid tạo thuận lợi cho quá trình thực bào.

Đồng thời với hiện tượng thực bào, có hiện tượng tiêu thụ oxygen và hoạt hóa shunt hexosemonophosphat. Nicotinamid - adenin - dinucleotid phosphat (NADPH) oxidaza được hoạt hóa, thông qua một hệ thống phức hợp enzym có chứa flavoprotein và cytochrom b, những sản phẩm oxygen độc (như hydrogen peroxid và gốc hydroxyl) sinh ra. Hydrogen peroxid + Clorid + myeloperoxidaza của bạch cầu trung tính sinh ra một hệ thống đặc biệt, sinh ra acid hypocloric, hypoclorit và clorin. Những sản phẩm oxy hóa, các vi sinh vật halogen và các tế bào u, khi không kiểm soát được, sẽ làm tổn thương mô vật chủ. Các protein cation mạnh cũng tham gia vào việc giết chết vi khuẩn, và những enxym khác như lysozym và acid proteaza cũng giúp cho việc thực bào các mảnh vi khuẩn. Sau 1 đến 4 ngày ở các mô, các bạch cầu trung tính chết. Ở giai đoạn thứ hai của quá trình viêm, bạch cầu đơn nhân to tích tụ lại, trong 6 đến 12 giờ từ khi bắt đầu viêm. Các bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân to, các vi sinh vật ở các giai đoạn tiêu hủy, và tổn thương tế bào mô tại chỗ tạo thành mủ, có màu xanh của myeloperoxidaza. Myeloperoxidaza và các yếu tố khác có thể có tầm quan trọng trong việc loại bỏ quá trình viêm bằng cách bất hoạt chất hút hóa học và bất động các thực bào.

LOẠN CHỨC NĂNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH

Bất cứ một sai sót nào trong chu kỳ đời sống của bạch cầu trung tính, tóm tắt ở hình 56-1, cũng có thể dẫn tới rối loạn chức năng và làm tổn thương sự bảo vệ của vật chủ. Hậu quả về lâm sàng là các nhiễm vi khuẩn hay nhiễm nấm nặng, tái diễn, khó điều trị.

Giảm bạch cầu trung tính Hậu quả của việc không có bạch cầu trung tính là giảm nghiêm trọng khả năng bảo vệ của vật chủ. Khi số lượng bạch cầu trung tính dưới 1000 trong 1 mm^3, thì nguy cơ nhiễm khuẩn sẽ tăng (Chương 84); khi ít hơn 200 bạch cầu trong 1 mm^3, sẽ không có quá trình viêm. Nhiều nguyên nhân giảm bạch cầu trung tính, do giảm sản, do bị hủy ở máu ngoại biên và do tiêu thụ ở ngoại biên (bảng 56-1).

Bảng 56-1. Các nguyên nhân giảm bạch cầu trung tính

Giảm sản

Bệnh lý huyết học - Giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, vô căn, Hội chứng Chédiak-Higashi, thiếu máu bất sản, rối loạn di truyền ở trẻ nhỏ.

Do cảm ứng thuốc - tác nhân alkyl hóa (mù tạt nitrogen, busulfan, clorambucil, cyclophosphamid); thuốc chống chuyển hóa (metrotrexat, 6-mercaptopurin, 5 flurocytosin); phenothiazin; thuốc an thần (meprobamat); một số thuốc lợi tiểu; thuốc chống viêm, thuốc kháng giáp, thuốc khác như kháng sinh (cloramphenicol, penicillin, sulfonamid).

U xâm nhập, xơ hóa tủy.

Thiếu dinh dưỡng - vitamin B12, folat (đặc biệt là rượu).

Nhiễm khuẩn - lao, thương hàn, bệnh Brucella, tularemia, sởi, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, sốt rét, viêm gan virus, leishmania.

Phá hủy ở ngoại biên

Kháng thể kháng bạch cầu trung tính và/hay phá hủy ở lách.

Bệnh tự miễn - hội chứng Felty.

Thuốc - aminopyrin, alpha-methyldopa, phenylbutazon, thuốc lợi tiểu thủy ngân, phenothiazin.

Tiêu thụ ở ngoại biên

Nhiễm vi khuẩn nặng

Thẩm tích máu

Shunt tim-phổi.

Ở trẻ mới đẻ, tình trạng giảm bạch cầu trung tính nặng có thể gặp trong nhiễm khuẩn hay virus cấp và do dự trữ tủy xương nghèo. Có nhiều thể giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh, như hội chứng Kostmann (dưới 100 bạch cầu trung tính trong 1 mm^3), thường tử vong; giảm bạch cầu trung tính mạn tính vô căn lành tính hơn (300 đến 1500 bạch cầu trung tính trong 1 mm^3); hội chứng giảm sản sụn-tóc; hội chứng Shwachman phối hợp với suy tụy; giảm bạch cầu trung tính phối hợp với thiếu hụt miễn dịch (không có gammaglobulin máu liên quan với nhiễm sắc thể X, mất điều hòa giãn mạch, thiếu hụt IgA). Giảm bạch cầu trung tính chu kỳ, di truyền trội nhiễm sắc thể thường có thể gặp ở trẻ nhỏ. Giảm bạch cầu trung tính còn có thể do một số yếu tố về phía người mẹ như truyền IgG qua rau kháng trực tiếp các kháng nguyên của bạch cầu trung tính bào thai, và do thuốc (như thiazid) người mẹ uống trong thời gian có thai.

Trong hội chứng Felty (tam chứng viêm khớp dạng thấp, lách to, và giảm bạch cầu trung tính) thấy có globulin miễn dịch (IgG) trực tiếp với bạch cầu trung tính (Chương 263). Bệnh nhân bị hội chứng Felty có đáp ứng với cắt bỏ lách, sau khi cắt bỏ lách số lượng bạch cầu trung tính tăng, IgG gắn với bạch cầu hạt giảm, người ta cho rằng cắt bỏ lách có hiệu quả làm giảm kháng thể kháng bạch cầu trung tính. Những thuốc làm giảm bạch cầu trung tính là do tăng phá hủy bạch cầu hay do kìm hãm bạch cầu, do tác động của kháng thể huyết thanh với thuốc (kháng nguyên) đã bị hấp thụ trong bạch cầu trung tính. Thuốc gây giảm bạch cầu còn do cơ chế cơ học biến hóa tiềm tàng của độc tố, dù sau đó giảm bạch cầu trung tính có thể xảy ra trong vòng nhiều giờ.

Tăng bạch cầu trung tính Tăng bạch cầu trung tính là hậu quả của sự tăng sinh, tăng giải phóng tủy hay khuyết tật bám vào rìa (bảng 56-2).

Tăng sinh bạch cầu trung tính thường do viêm nhiễm hay nhiễm khuẩn mạn tính và một số bệnh tăng sinh tủy. Giải phóng nhiều epinephrin, cũng như luyện tập mạnh, kích thích, hay stress sẽ khử dính của bạch cầu trung tính, số lượng bạch cầu trung tính tăng gấp đôi. Bạch cầu tăng từ 10.000 đến 25.000 trong 1 mm^3 xảy ra do nhiễm khuẩn, viêm nhiễm cấp, tăng giải phóng từ khu vực bám rìa và từ tủy xương. Tăng bạch cầu trung tính từ

30.000 đến 50.000 trong 1 mm^3 kéo dài, hay tăng nhiều hơn, gọi là *phản ứng dạng bạch cầu*, phân biệt với bệnh bạch cầu. Trong phản ứng dạng bạch cầu, bạch cầu trung tính ở tuần hoàn thường là bạch cầu trưởng thành.

Bảng 56-2. Nguyên nhân tăng bạch cầu trung tính

Tăng sinh
Không rõ nguyên nhân
Cảm ứng thuốc - corticoid
Nhiễm khuẩn - vi khuẩn, nấm, đôi khi do virus
Viêm - tổn thương do nhiệt, hoại tử tổ chức, nhồi máu cơ tim và phổi, bệnh tăng mẫn cảm, bệnh colagen mạch.
Bệnh tăng sinh tủy - bạch cầu thể tủy, dị sản tủy, bệnh tăng hồng cầu vô căn
Tăng chuyển động tủy
Corticoid
Nhiễm khuẩn cấp
Viêm nhiễm
Khuyết tật bám vào rìa (Defective margination)
Do thuốc - epinephrin, corticoid, thuốc chống viêm không phải corticoid.
Stress, kích thích, luyện tập mạnh
Thiếu hụt thụ thể C3bi bạch cầu
Thiếu một vài hóa ứng động

BẤT THƯỜNG VỀ CHỨC NĂNG BẠCH CẦU TRUNG TÍNH

Những thiếu hụt bẩm sinh và bất thường mắc phải về chức năng thực bào được mô tả trong bảng 56-3. Những bệnh được quam tâm nhiều nhất là những bệnh thiếu hụt chức năng dính, hóa ứng động, và hoạt động diệt vi sinh vật. Hình ảnh khác biệt về tổn thương di truyền được nêu trong bảng 56-4, một số sẽ bàn tới trong phần dưới đây.

Thiếu hụt thụ thể C3bi (CR3) Những bệnh nhân mà tính dính của thực bào bất thường bẩm sinh (lép nhiễm sắc thể thường) là do thiếu thụ thể màng ở huyết tương đối với phân đoạn bổ thể thứ ba gọi là C3bi (còn gọi là CR3). Về lâm sàng, hầu hết bệnh nhân này có hội chứng nhiễm vi khuẩn và nấm tái diễn, bệnh quanh răng nặng, tăng bạch cầu kéo dài (15.000 đến 20.000 trung tính trong 1 mm^3), và thường có tiền sử rụng rốn muộn. Bạch cầu trung tính (và bạch cầu đơn nhân to) ở những bệnh nhân này dính, tản rộng ra, tích tụ và hóa ứng động yếu kém.

Hội chứng tăng globulin miễm dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (Job)

Trong hội chứng tăng globulin miễn dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (hội chứng Job) tính hóa ứng động của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to bất thường. Bệnh nhân thường bị nhiễm tụ cầu vàng tái phát (Chương 84), thường có bộ mặt thô, áp xe "lạnh" ở da, viêm da, tăng nhiều IgE huyết tương, trong đó tăng nhiều IgE kháng tụ cầu, còn IgA kháng tụ cầu thấp hay không có, tăng bạch cầu ưa eosin vừa phải, chức năng tế bào lympho T-ức chế. Từ nhiều năm nay, người ta cho rằng, các áp xe lạnh là phản ánh hiện tượng hóa ứng động suy yếu, do quá ít thực bào tới chậm, song có lẽ thứ phát do một yếu tố của tế bào lympho ức chế hóa ứng động. Rõ ràng là hiện tượng khuyết tật hóa ứng động ở những bệnh nhân này khác nhau, song cơ sở cơ bản của sự suy yếu khả năng phòng vệ thì phức tạp, chưa giải thích đầy đủ.

Thiếu hụt myeloperoxidaza Khuyết tật ở bạch cầu trung tính phổ biến là thiếu hụt myeloperoxydaza, đó là khuyết tật di truyền lép ở nhiễm sắc thể thường, tần số khoảng 1 trong 200 người. Thiếu hụt myeloperoxydaza đơn thuần thường không phối hợp với tình trạng tổn hại sức đề kháng nặng, vì các hệ phòng vệ khác như peroxid hydrogen sẽ sinh sản nhanh lên. Tuy nhiên, nếu có khuyết tật khả năng phòng vệ của vật chủ khác, như bị bệnh đái tháo đường không được kiểm soát tốt, kèm theo có thiếu hụt myeloperoxydaza chẳng hạn, thì khả năng phòng vệ của vật chủ hình như bị suy giảm rõ rệt. Thiếu hụt myeloperoxydaza mắc phải xảy ra trong bệnh bạch cầu thể tủy bào-đơn nhân to và bệnh bạch cầu thể nguyên tủy bào. Trong bệnh bạch cầu cấp thể tủy, nhuộm màu hồng, phát hiện thấy các hạt to bất thường, gọi là thể Auer.

Hội chứng Chédiak - Higashi (CHS) CHS là

Bảng 56-3. Các thể loạn chức năng bạch cầu trung tính

Chức năng	Cảm ứng thuốc	Bệnh mắc phải	Rối loạn bẩm sinh
Dính - Kết tụ	Aspirin, colchini, rượu, corticosteroid, ibuprofen piroxicam	Sơ sinh, thẩm tích máu	Thiếu hụt thụ thể C3bi
Biến dạng		Bệnh bạch cầu, sơ sinh, đái tháo đường, bạch cầu trung tính không trưởng thành	
Hóa tăng động- Hóa ứng động	Corticosteroid (liều cao), curanotin, colchicin (tác dụng yếu), phenylbutazon, naproxen, indomethaxin	Tổn thương do nhiệt, bệnh ác tính, thiếu dinh dưỡng, bệnh quanh răng, sơ sinh, luput ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, đái tháo đường. nhiễm khuẩn huyết, nhiễm virus influenza, herpes, viêm da đầu chi - viêm ruột, hội chứng Down, thiếu alpha. Manoxidaza, thiếu hụt miễn dịch kết hợp nặng, hội chứng Wiskott - Aldrich	Hội chứng tăng IgE - nhiễm khuẩn tái phát (Job), hội chứng Chédiak -Higashi, thiếu hạt đặc hiệu.
Hoạt động diệt vi sinh vật	Colchicin, cyclophosphamid corticosteroid (liều cao)	Bệnh bạch cầu, thiếu máu, bất sản tủy, một số giảm bạch cầu trung tính, thiếu tuftsin, tổn thương do nhiệt, nhiễm khuẩn huyết, sơ sinh, đái tháo đường, thiếu dinh dưỡng.	Hội chứng Chédiak - Higashi, thiếu hụt hạt đặc hiệu, bệnh u hạt mạn tính

Bảng 56-4. Đặc điểm của các hội chứng loạn chức năng thực bào bẩm sinh

Bệnh	Khuyết tật	Biểu hiện lâm sàng
Thiếu thụ thể C3bi	Dính, kết tụ, lan rộng, hóa ứng động, phản ứng dạng bạch cầu	Rụng rốn chậm, phản ứng viêm yếu, nhiễm vi khuẩn, viêm lợi, bệnh quanh răng.
Hội chứng tăng globulin miễn dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (Job)	Khuyết tật hóa ứng động, IgE rất cao, IgE kháng tụ cầu vàng cao, IgA kháng tụ cầu vàng giảm	Hầu hết bệnh nhân có bộ mặt "thô", áp xe "lạnh" ở da; nhiễm tụ cầu vàng hay Hemophilus influenza ở đường hô hấp trên, phổi, xương tái phát; tăng bạch cầu ưa eosin vừa phải, nấm candida ở da - niêm mạc
Thiếu hụt myeloperoxidaza	Không có myeloperoxidaza	Ít, trừ phi có khuyết tật khác, có thể có nhiễm Candida Albicans hay nấm khác
Hội chứng Chédiak - Higashi	Hạt thể tiêu bào khổng lồ, giảm bạch cầu trung tính, mất hạt, hoạt động diệt vi sinh vật, tiêu thụ O_2 dư thừa, sinh sản H_2O_2	Nhiễm khuẩn mủ tái phát, đặc biệt với tụ cầu vàng; nhiều bệnh nhân bị bệnh giống u lympho ở tuổi thanh niên; bệnh quanh răng, bạch tạng khu trú ở da mắt, rung giật nhiễm cầu, bệnh thần kinh ngoại biên tiến triển.
Thiếu hạt đặc hiệu	Không có hạt đặc hiệu, hóa ứng động, giảm hoạt động diệt vi khuẩn	Nhiễm vi khuẩn ở da, tai và phổi tái phát, viêm nhiễm giảm.
Bệnh u hạt mạn tính	Không sản sinh H_2O_2 ở bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to, khuyết tật quá trình ngừng viêm	Nhiễm vi sinh vật catalaza (+) nặng ở da, tai, phổi, gan, xương, như nhiễm tụ cầu, Pseudomonas cepacta, Aspergillus, Chromobacterium violaceum thường khó nuôi cấy vi sinh vật; viêm nhiễm với u hạt quá mức; nung mủ hạch bạch cầu; u hạt có thể làm tắc đường dạ dày-ruột, đường tiết niệu - sinh dục, viêm lợi, loét kiểu bệnh aphter.

một bệnh hiếm gặp, di truyền lép nhiễm sắc thể thường, biểu hiện lâm sàng bằng nhiễm khuẩn làm mủ tái phát (Chương 84), bệnh quanh răng, bạch tạng khu trú ở vùng da mắt, rung giật nhãn cầu, và bệnh thần kinh ngoại biên tiến triển. Khoảng 50% số bệnh nhân phát triển (nhanh) qua giai đoạn bệnh u lympho ở tuổi trưởng thành. Các bạch cầu trung tính và tất cả các tế bào có chứa thể tiêu bào ở bệnh nhân bị CHS có đặc điểm là có những hạt to. Các bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to ở CHS bị suy giảm tính hóa ứng động và khả năng diệt vi khuẩn, do sự gắn hạt thể tiêu bào với thể thực bào chậm.

Bệnh u hạt mạn tính Bệnh u hạt mạn tính đại diện cho một nhóm bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa oxy hóa của bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân to. Mặc dù bệnh u hạt mạn tính rất hiếm, khoảng 1 trong 1 triệu người, song đó là một điển hình về khuyết tật chuyển hóa oxy hóa ở bạch cầu trung tính. Hầu hết bệnh u hạt mạn tính là bệnh di truyền lép liên quan với nhiễm sắc thể X; 15% số bệnh nhân là bệnh di truyền lép nhiễm sắc thể thường, và có một gia đình được thông báo là di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Sự sản sinh hydrogen peroxid trong bạch cầu bệnh nhân bị u hạt mạn tính giảm. Các khuyết tật ở bất cứ khâu nào trong shunt hexose - monophosphat trong bạch cầu hay ở hệ thống enzym NADPH oxidaza đều có thể dẫn đến bệnh cảnh lâm sàng. Bệnh nhân bị bệnh u hạt mạn tính dễ có nguy cơ nhiễm khuẩn các vi khuẩn có men catalaza dương tính (vi sinh vật phá hủy hydrogen peroxid). Bệnh nhân tăng nguy cơ nhiễm khuẩn với tụ cầu vàng, Escherichia coli, Serratia marcescens, Chromobactrium violaceum, Nocardia, và một số nấm (Aspergillus và Candida albicans) (Chương 84). Bệnh nhân ít bị mắc các vi sinh vật catalaza âm tính như Streptococcus pneumoniae. Khi bệnh nhân u hạt mạn tính bị nhiễm khuẩn, phản ứng viêm thường lạn rộng, hạch bạch huyết thường hóa mủ mặc dầu đã dùng kháng sinh thích hợp. Thường có loét aphter, viêm lợi, viêm mũi mạn tính. U hạt có thể gây tắc nghẽn đường dạ dày-ruột và tiết niệu-sinh dục. Phản ứng viêm quá mức phản ánh sự hồi phục viêm bất thường do suy yếu chất hóa hấp dẫn và các kháng nguyên gây tích tụ bạch cầu trung tính kéo dài. Khả năng diệt vi sinh vật trong tế bào bởi thực bào bị suy giảm có thể gây phản ứng miễn dịch trung gian tế bào kéo dài và hình thành u hạt. Cần chỉ định ngoại khoa để dẫn lưu các ổ áp xe ở phổi, gan và xương.

THỰC BÀO ĐƠN NHÂN

Hệ thực bào đơn nhân bao gồm các nguyên bạch cầu đơn nhân, tiền bạch cầu đơn nhân to và bạch cầu đơn nhân to với cấu trúc đại thực bào tổ chức tiền thân từ hệ võng nội mô. Đại thực bào là các thực bào có đời sống dài, có nhiều chức năng của bạch cầu trung tính. Đại thực bào là các tế bào chi tiết quan trọng, thông qua các thụ thể và sản phẩm tiết, đại thực bào tham gia vào nhiều phức hợp miễn dịch và các quá trình viêm không có bạch cầu trung tính tham gia. Bạch cầu đơn nhân to rời khỏi tuần hoàn bằng hiện tượng xuyên mạch chậm hơn bạch cầu trung tính, và nửa đời sống ở máu là 12 đến 24 giờ.

Sau khi từ máu vào các mô bạch cầu đơn nhân to sẽ bị biệt hóa thành đại thực bào với chức năng đặc hiệu phù hợp với các vị trí giải phẫu. Tất cả các đại thực bào phế nang, tế bào Kypffer ở gan, đại thực bào ở lách, đại thực bào màng bụng, đại thực bào tủy xương, đại thực bào bạch cầu, vi tế bào thần kinh đệm ở não, đại thực bào đuôi gai, đều có chức năng đặc hiệu. Các sản phẩm chế tiết của đại thực bào bao gồm lysozym, proteaza trung tính, acid hydrolaza, arginaza, các cấu thành bổ thể, ức chế enzym (plasmin, α2-globulin to), các protein gắn (transferrin), fibronectin, transcobalamin II), nucleosid và interleukin I (pyrogen: chất gây sốt). Interleukin I (xem Chương 9) có nhiều chức năng quan trọng, bao gồm kích thích vùng dưới đồi gây sốt ban đầu, huy động bạch cầu từ tủy xương, cũng như hoạt hóa tế bào lympho và bạch cầu trung tính. Những sản phẩm tiết khác của đại thực bào bao gồm các sản phẩm chuyển hóa phản ứng oxy, lipid hoạt hóa sinh học (sản phẩm chuyển hóa arachidonat, các yếu tố hoạt hóa tiểu cầu), chất hóa hấp dẫn của bạch cầu trung tính, các yếu tố điều hòa tổng hợp protein bởi các tế bào khác, yếu tố kích thích tập

đoàn tủy, yếu tố kích thích nguyên bào sợi và tăng sinh vi mạch, cũng như các yếu tố ức chế sự nhân đôi của tế bào lympho, tế bào u, virus và một số vi khuẩn (listeria sinh bạch cầu đơn nhân to). Đại thực bào là các tế bào chủ yếu thực hiện việc loại trừ các vi sinh vật trong tế bào. Khả năng hợp nhất thành những tế bào khổng lồ bên trong các u hạt khi đáp ứng với kích thích viêm là rất quan trọng để loại trừ các vi sinh vật trong tế bào, dưới sự kiểm soát của γ-interferon.

Các đại thực bào đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch (xem Chương 62). Các đại thực bào chuyển các kháng nguyên tới tế bào lympho, các sản phẩm chế tiết của đại thực bào điều hòa chức năng tế bào lympho, các đại thực bào còn tham gia vào hiện tượng tự miễn bằng cách loại bỏ các phức hợp miễn dịch và các chất hoạt hóa miễn dịch ra khỏi tuần hoàn. Ngoài ra, đại thực bào còn có vai trò hàn gắn vết thương, loại bỏ các tế bào già và trong việc phát triển bệnh vữa động mạch.

RỐI LOẠN HỆ THỰC BÀO ĐƠN NHÂN

Nhiều rối loạn của bạch cầu trung tính ảnh hưởng tới thực bào bạch cầu đơn nhân to. Những thuốc làm ức chế sự sinh sản bạch cầu trung tính ở tủy xương, cũng làm giảm bạch cầu đơn nhân to. Giảm bạch cầu đơn nhân to tạm thời có thể xảy ra sau stress hay sau khi dùng corticosteroid. Tăng bạch cầu đơn nhân to thường phối hợp với một số nhiễm khuẩn như lao, bệnh brucella viêm màng trong tim nhiễm khuẩn bán cấp, sốt Núi Rocky và sốt rét. Tăng bạch cầu đơn nhân to cũng gặp trong bệnh Kala azar, bệnh ác tính, bệnh bạch cầu, hội chứng tăng sinh tủy, thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu trung tính vô căn mạn tính, bệnh u hạt như bệnh sarcoid, viêm đoạn ruột non và vài bệnh collagen ở mạch. Các bệnh nhân bị thiếu hụt thụ thể C3bi ở bạch cầu trung tính, hội chứng tăng globulin miễn dịch E - nhiễm khuẩn tái phát (hội chứng Job); hội chứng Chédiak - Higashi và bệnh u hạt mạn tính đều có khuyết tật ở hệ thống thực bào đơn nhân to cả.

Một số nhiễm virus cũng làm suy giảm chức năng thực bào đơn nhân to. Thí dụ, nhiễm virus influenza thường có bất thường hóa ứng động của bạch cầu đơn nhân to. Sự bất thường hóa ứng động bạch cầu đơn nhân to và thanh thải hồng cầu có phủ IgG (nói ở dưới) cũng gặp trong hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDA) gây ra bởi virus retro ở người (xem Chương 257). Hình như những khuyết tật ở hệ thực bào đơn nhân to trong suy giảm miễn dịch mắc phải làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn do các vi sinh vật trong tế bào như Pneumocystic carinii và Mycobacterium avium nội tế bào. Lympho-T sản sinh ra một yếu tố, có thể thiếu hụt trong hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, gây ức chế thụ thể - Fc và thực bào do thực bào đơn nhân. Trong một số bệnh khác, như u lympho tế bào T người ta cũng cho rằng sự giải phóng thừa yếu tố tế bào T khiến đại thực bào lách thực bào hồng cầu.

Những khuyết tật đặc hiệu của thực bào đơn nhân cũng được mô tả trong một số bệnh tự miễn. Sự loại bỏ hồng cầu tự thân phủ IgG có gắn phóng xạ, qua thụ thể Fc của đại thực bào ở lách, bị rối loạn sâu sắc trong bệnh luput ban đỏ hệ thống hoạt động. Các bệnh nhân tự miễn khác cũng có đặc điểm là làm lắng đọng phức hợp miễn dịch tại các mô, như trong hội chứng Sjögren, chứng crioglobulin huyết hỗn hợp, viêm da dạng herpes, xơ hóa liên tiếp tiến triển mạn tính, và có khuyết tật chức năng thụ thể Fc thể hiện ở chức năng thanh thải hồng cầu phủ IgG (xem Chương 261). Về lâm sàng, những người kiểu đơn bội di truyền bình thường, thường phối hợp với bệnh tự miễn (như kiểu HLA-B8/DRw3), cũng có nguy cơ khuyết tật hoạt tính chức năng đặc hiệu của thụ thể Fc cao, nên có thể nghĩ rằng, chính khuyết tật kiểu này khiến cơ thể có kiểu di truyền trên để bị bệnh phức hợp miễn dịch.

BẠCH CẦU ƯA EOSIN

Bạch cầu ưa eosin và bạch cầu trung tính có hình thái tương tự, có nhiều cấu thành thể tiêu bào, đáp ứng hóa ứng động, khả năng thực bào và chuyển hóa oxy hóa. Tuy nhiên, có nhiều khác biệt giữa hai loại tế bào, và ta còn biết ít về chức năng tự nhiên của bạch cầu ưa eosin. Đời sống của bạch cầu ưa eosin dài hơn bạch cầu trung tính, không giống bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa eosin có thể trở lại hệ tuần hoàn. Trong hầu hết các trường hợp nhiễm

khuẩn, bạch cầu ưa eosin không xuất hiện và không có chức năng quan trọng gì cả. Song, trong trường hợp nhiễm ký sinh trùng xâm nhập, như giun móc, bệnh sán máng, bệnh giun lươn, bệnh giun toxocara, bệnh giun xoắn, giun chỉ, bệnh ấu trùng sán Echinococcus, và bệnh ấu trùng sán dây, thì bạch cầu ưa eosin hình như đóng vai trò trung tâm trong đáp ứng của vật chủ. Bạch cầu ưa eosin còn thấy kết hợp với hen phế quản, phản ứng dị ứng da, và các tình trạng quá mẫn khác.

Các hạt của bạch cầu ưa eosin bắt màu đỏ đặc biệt (nhuộm Wright) chứa nhiều thành phần đồng nhất. Điểm đặc điểm của hạt bạch cầu ưa eosin là lõi tinh thể protein giàu arginin (protein cơ sở chủ yếu) có hoạt tính của histaminaza, quan trọng trong đáp ứng chống ký sinh trùng của vật chủ. Các hạt của bạch cầu ưa eosin còn chứa peroxydaza; peroxydaza này xúc tác oxy hóa nhiều chất nhờ hydrogen peroxid và tạo điều kiện để diệt các vi sinh vật. Peroxidaza của bạch cầu ưa eosin với sự có mặt của hydrogen peroxid và halid, khởi động sự chế tiết của dưỡng bào in vitro, do đó góp phần vào phản ứng viêm. Các chất khác thấy trong bạch cầu ưa eosin, trong đó có protein cation, một số protein cation gắn với heparin, làm giảm hoạt tính chống đông của heparin. Bào tương của bạch cầu ưa eosin có chứa protein tinh thể Charcot - Leyden, một tinh thể có hai hình tháp sáu cạnh được mô tả đầu tiên trong bệnh bạch cầu và trong đờm bệnh nhân hen, là một lysophospholipaza làm hạn chế độc tính của một số lysophospholipid.

Bạch cầu ưa eosin còn chứa độc tố thần kinh, vì ở những bệnh nhân có hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin và tăng bạch cầu ưa eosin ở nước não tủy thấy có những bất thường về thần kinh, nên độc tố thần kinh từ bạch cầu ưa eosin có vai trò quan trọng trong bệnh của hệ thần kinh trung ương.

Có nhiều yếu tố làm tăng chức năng bạch cầu ưa eosin trong đáp ứng của vật chủ. Thí dụ, sự kích thích bạch cầu ưa eosin của tế bào T làm tăng khả năng diệt ký sinh trùng của bạch cầu ưa eosin. Yếu tố hóa ứng động của phản ứng phản vệ của bạch cầu ưa eosin (ECFa) dẫn chất từ dưỡng bào, làm tăng số lượng thụ thể của bổ thể bạch cầu ưa eosin và tăng khả năng diệt ký sinh trùng của bạch cầu ưa eosin. Ngoài ra, các yếu tố kích thích dòng bạch cầu ưa eosin sản sinh từ đại thực bào không những chỉ làm tăng sản bạch cầu ưa eosin ở tủy xương, mà còn hoạt hóa bạch cầu ưa eosin diệt ký sinh trùng nữa.

TĂNG BẠCH CẦU ƯA EOSIN Bạch cầu ưa eosin trên 500 trong 1 mm^3 thường thấy trong nhiễm ký sinh trùng. Nguyên nhân phổ biến gây tăng bạch cầu ưa eosin có thể còn do phản ứng dị ứng do thuốc như iod, aspirin và sulfonamid. Tăng bạch cầu ưa eosin còn gặp trong dị ứng như sốt mùa hè, hen và chàm. Tăng bạch cầu ưa eosin còn thấy trong bệnh collagen mạch máu (như viêm khớp dạng thấp, viêm mạc bạch cầu ưa eosin, viêm họng dị ứng, và bệnh u hạt), các bệnh ác tính (như bệnh Hodgkin, u xùi dạng nấm) cũng như trong hội chứng (Job) tăng globulin miễn dịch E-nhiễm khuẩn tái phát và bệnh u hạt mạn tính; cơ chế tăng bạch cầu ưa eosin trong các bệnh này còn chưa biết rõ. Bạch cầu ưa eosin tăng rất cao trong hội chứng Loeffler, bệnh bạch cầu ưa eosin, cũng như trong hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin vô căn (50.000 đến 100.000 bạch cầu ưa eosin trong 1 mm^3).

Hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin vô căn bao gồm một nhóm rối loạn bệnh khác nhau, có đặc điểm tăng bạch cầu ưa eosin kéo dài không rõ nguyên nhân, kèm theo có loạn chức năng nhiều bộ phận, như tim, hệ thống thần kinh trung ương, thận, phổi, đường dạ dày-ruột và da. Tủy xương cũng có bất thường ở tất cả các bệnh nhân, nhưng biến chứng nặng nhất là biến chứng tim và hệ thống thần kinh trung ương. Bạch cầu ưa eosin thấy trong mô tổn thương, nên người ta cho rằng nguyên nhân gây tổn thương tổ chức là do tích lũy tại chỗ các protein độc của bạch cầu ưa eosin, cũng như protein cation của bạch cầu ưa eosin và protein cơ bản chính của bạch cầu ưa eosin. Các thay đổi bệnh lý ở tim dẫn đến huyết khối, gây hậu quả xơ hóa màng trong tim và bệnh thắt hẹp màng trong tim và cơ tim. Những thay đổi bệnh lý tương tự góp phần làm tổn thương mô của các cơ quan khác. Mặc dù cơ chế tăng bạch cầu ưa eosin chưa biết rõ, nhưng hóa trị liệu với corticosteroid thường tạo ra các đợt lui bệnh. Ở những bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid, dùng chất độc tế bào, như hydroxyure, có kết quả làm giảm bạch cầu ưa eosin ở máu ngoại biên và tiên lượng được cải thiện rõ rệt tốt hơn. Các biện

pháp tấn công bằng thuốc và ngoại khoa cũng đã được sử dụng để xử lý các biến chứng tim mạch.

GIẢM BẠCH CẦU ƯA EOSIN Giảm bạch cầu ưa eosin xảy ra khi có stress, như nhiễm vi khuẩn cấp, và sau khi dùng corticosteroid. Cơ chế giảm bạch cầu ưa eosin trong nhiễm vi khuẩn cấp không biết rõ, song phụ thuộc vào corticosteroid nội sinh, là vì giảm bạch cầu ưa eosin xảy ra sau khi cắt bỏ thượng thận ở động vật. Người ta không biết ảnh hưởng xấu của giảm bạch cầu ưa eosin.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ LOẠN CHỨC NĂNG THỰC BÀO

Việc chẩn đoán rối loạn thực bào là xuất phát từ sự đánh giá lâm sàng. Giảm bạch cầu trung tính suy giảm chức năng bạch cầu trung tính thường phối hợp với suy giảm phản ứng viêm. Loét kiểu aphter ở niêm mạc (loét xám không có mủ) thường không phổ biến. Biểu hiện viêm lợi và bệnh quanh răng thường gặp ở một số bệnh nhân. Bệnh nhân có rối loạn thực bào thường bị nhiễm vi khuẩn hay nấm tái phát và nặng, khó điều trị. Bệnh nhân bị rối loạn thực bào bẩm sinh có thể bị nhiễm khuẩn ít ngày trong những ngày đầu sau đẻ. Trong một số trường hợp tần số nhiễm khuẩn cũng thay đổi, bệnh nhân có thể không bị nhiễm khuẩn nặng trong nhiều tháng, thậm chí trong nhiều năm. Người lớn trên 30 tuổi ít thấy rối loạn thực bào bẩm sinh, vì bệnh nhân bị loạn chức năng thực bào bẩm sinh thường chết sớm. Tuy nhiên, những năm gần đây, bằng các biện pháp điều trị tích cực, tỷ lệ người lớn bị bệnh này tăng hơn. Phổ biến là nhiễm khuẩn da, tai, đường hô hấp dưới và xương. Hiếm thấy nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não.

Xét nghiệm ban đầu là đếm và phân loại bạch cầu, xét nghiệm tủy xương tiếp theo để đánh giá dự trữ tủy xương (thử nghiệm steroid), khối tế bào tuần hoàn bám dính (nghiệm pháp epinephrin) và khả năng bám dính (thử nghiệm nội độc tố). Đánh giá phản ứng viêm bằng nghiệm pháp cửa sổ ở da của Rebuck, khả năng tích tụ của bạch cầu ở phần da nông đã cọ sát, được đánh giá qua số bạch cầu dính vào lam kính phủ trên da. Độ thanh thải hồng cầu phủ IgG in vivo được đánh giá bằng cách theo dõi thực bào đơn nhân (hệ thống võng nội mô). Các nghiệm pháp in vivo về sự kết tụ của thực bào, độ dính, hóa ứng động, thực bào, mất hạt và hoạt động diệt vi sinh vật (đối với tụ cầu vàng), sẽ đánh giá chính xác những tổn thương tế bào và thể dịch, những đặc điểm tổn thương ở mức độ phân tử. Những thiếu hụt về chuyển hóa oxy hóa được sàng lọc bằng nghiệm pháp xanh nitro-tetrazolium (NBT), dựa trên cơ sở sự sản sinh của chuyển hóa oxy hóa làm mất màu vàng, NBT hòa tan thành formazan xanh-đen, không hòa tan, kết tủa bên trong tế bào, có thể nhìn thấy khi soi kính hiển vi. Đặc điểm chuyển hóa oxy hóa của bạch cầu trung tính còn xác định được bằng cách nghiên cứu sự sản sinh ra superoxid và hydrogen perioxid.

Điều quan trọng nhất của việc điều trị bệnh nhân là phải xác định bệnh nhân thường có đáp ứng viêm chậm. Do đó, biểu hiện lâm sàng có thể không đáng kể, mặc dầu nhiễm khuẩn nặng, và ở một số người bệnh phải luôn luôn nghi ngờ có nhiễm khuẩn bất thường. Ngay khi có dấu hiệu sớm của nhiễm khuẩn đã phải khẩn trương sử dụng kháng sinh mạnh và dẫn lưu các ổ áp xe. Kháng sinh cần cho dài ngày, truyền bạch cầu (giàu bạch cầu trung tính) hàng ngày cho trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng, có thể có hiệu quả, mặc dầu biện pháp này còn tranh cãi. Ở bệnh nhân có bệnh u hạt mạn tính, dùng kháng sinh dự phòng (trimethoprim - sulfamethoxazol) sẽ làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn nặng. Vệ sinh nghiêm khắc đường uống làm giảm bệnh nhưng không loại trừ được viêm lợi, bệnh quanh răng, loét kiểu aphter; đánh răng bằng kem hydrogen peroxid-bicarbonat natri có tác dụng tốt ở một số bệnh nhân. Ketoconazol có tác dụng tốt với nấm candida ở niêm mạc-da ở bệnh nhân bị hội chứng (Job) tăng globulin miễn dịch E-nhiễm khuẩn tái phát. Điều trị bằng androgen, glucocorticoid, lithium và ức chế miễn dịch để tái sinh tủy cho bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính do giảm sinh. Ghép tủy xương, trên lý thuyết có thể chữa được một số khuyết tật thực bào bẩm sinh (xem Chương 291). Tuy nhiên, biến chứng do ghép tủy xương còn nhiều, và bằng chăm sóc nội khoa tích cực, nhiều bệnh nhân rối loạn thực bào vẫn có thể sống được nhiều năm mà không bị bệnh nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng.

PHẦN HAI CÁC NGHIÊN CỨU SINH HỌC TRONG TIẾP CẬN Y HỌC LÂM SÀNG

Mục 1. Di truyền học và bệnh ở người

57. CÁC KHÍA CẠNH DI TRUYỀN HỌC CỦA BỆNH

NHỮNG NGUYÊN LÝ DI TRUYỀN HỌC

Hơn một phần năm số protein (và từ đó là số gen) ở mỗi con người tồn tại dưới một hình thái khác cái có ở trong đa số quần thể. Tính biến thiên gen đặc biệt ấy, hay là tính đa dạng, trong những người "bình thường" giải thích cho phần lớn những biến thiên bình thường các đặc tính cơ thể như chiều cao, trí thông minh và áp huyết. Những khác biệt về gen học ấy cũng quyết định khả năng của mỗi cá thể đối phó với những thử thách môi trường, kể cả những cái gây nên bệnh tật. Mọi bệnh tật ở người đều có thể được coi như là kết quả của sự tương tác giữa cấu tạo gen độc đáo của cá thể với môi trường. Trong một số bệnh, thành phần gen mạnh đến mức nó tự biểu hiện một cách có thể đoán trước được mà không cần có một thử thách ngoại môi đặc biệt nào. Những bệnh như vậy được gọi là bệnh gen.

CƠ SỞ PHÂN TỬ CỦA BIỂU ĐỒ GEN

Mọi thông tin di truyền được truyền từ bố mẹ sang con cái qua sự di truyền acid dexoyribonucleic (ADN). ADN là một polyme thẳng gồm có các bazơ purin và pirimidin mà trình tự của chúng cuối cùng quyết định trình tự các acid amin ở trong mỗi protein do cơ thể tạo nên. Bốn týp bazơ ADN được sắp xếp thành các nhóm ba chiếc một, mỗi bộ ba ấy là một từ mã, hay là condon, có nghĩa là một acid amin riêng biệt. Một *gen* biểu lộ toàn bộ trình tự các bazơ trong ADN tức trình tự acid amin trong một chuỗi đa peptid đơn của một phân tử protein.

Thông tin di truyền được mã trong ADN của các nhiễm sắc thể thì trước tiên được sao chép thành bản sao *acid ribonucleic* (ARN). Trong quá trình sao chép, những nucleotic riboza tự sắp xếp dọc theo ADN theo quy luật chắp đôi bazơ. Như adenin của ADN với uridin của ARN, cytosin sắp đôi với guanin, thymin với adenin và guanin với cytosin... Những bazơ riboza được nối lại với nhau nhờ men ARN polymeraza. Bản sao ARN thu được sẽ là khuôn để được dịch ra thành chuỗi acid amin trong một protein. Hình 57-1 cho thấy những từ mã bởi ADN và ARNm cho mỗi một a xít amin trong protein.

Hình 57-2 minh họa một *giản đồ* của sự điều hòa gen quá trình sinh tổng hợp protein ở sinh vật cấp cao, kể cả con người. ADN của phần lớn các gen bị chia thành những vùng mã kín đáo (exon) ngăn cách bởi những vùng không mã (intron hay những

trình tự xen kẽ). Những vùng mã chứa các bazơ đặc trưng cho trình tự các acid amin bên trong chuỗi đa peptid. Những trình tự xen kẽ gồm những bazơ hoạt động.

Hình 57-1. Bộ mã gen

nucleotid thứ hai

nucleotid thứ nhất	A hay U	G hay C	T hay A	C hay G	nucleotid thứ ba
A	AAA UUU Phe	AGA UCU Ser	ATA UAU Tyr	ACA UGU Cys	A hay U
hay	AAG UUC	AGG UCC	ATG UAC	ACG UGC	G hay C
U	AAT UUA Leu	AGT UCA	ATT UAA stop	ACT UGA Stop	T hay A
	AAC UUG	AGC UCG	ATC UAG	ACC UGG Trp	C hay G
	GAA CUU	GGA CCU	GTA CAU His	GCA CGU	A hay U
G	GAG CUC Lieu	CGG CCC Pro	GTG CAC	GCG CGC Arg	G hay C
hay	GAT CUA	GGT CCA	GTT CAA Gln	GCT CGA	T hAY A
C	GAC CUG	GGC CCG	GTC CAG	GCC CGG	C hay G
	TAA AUU	TGA ACU	TTA AAU	TCA AGU Ser	A hay U
T	TAG AUC Lie	TGG ACC	TTG AAC Asn	TCG AGC	G hay C
hay	TAT AUA	TGT ACA Thr	TTT AAA	TCT AGA	T hay A
A	TAC AUG Met	TGC ACG	TTC AAG Lys	TCC AGG Arg	C hay G
	CAA GUU	CGA GCU	CTA GAU	CCA GGU	A hay U
C	CAG GUC Val	CGG GCC Ala	CTG GAC Asp	CCG GGC Gly	G hay C
hay	CAT GUA	CGT GCA	CTT GAA	CCT GGA	T hay A
G	CAC GUG	CGC GCG	CTC GAG Glu	CCC GGG	C hay G

Chú thích : Những condon ADN được in bằng chữ đậm, những condon ARN bổ cứu in bằng chữ in hoa A-adenin, C-cytosin, G-guanin, T-thymin, U-uridin (thay thimin trong ARN). Trong ARN adenin bổ cứu cho thymin của ADN; uridin bổ cứu cho adenin của ADN, cytosin bổ cứu cho guanin và ngược lại. Stop-kết thúc. Các acid amin được viết tắt như sau :

Ala-alanin	Cys-cystein	His-histidin	Met-methionin	Thr-Threonin
Arg-arginin	Gln-glutamin	Ile-isoleucin	Phe-phenylalanin	Trp-tryptophan
Asn-asparagin	Glu-acid glutamic	Leu-leucin	Pro-prolin	Tyr-tyrosin
Asp-acid aspactic	Gly-glycin	Lys-lycin	Ser-serin	Val-valin

Những đoạn đệm giữa những vùng có mã; chúng không được dịch ra thành protein. Sự sao chép ADN tạo nên bản sao trung thành của toàn bộ trình tự gen : như vậy bản sao ARN chứa những trình tự mã thay đổi và xen kẽ. Bản sao ARN được in ấn trong nhân trước khi chuyển vào bào tương. Trong quá trình in ấn, các trình tự xen kẽ được cắt đi và những vùng mã được nối liền với nhau hình thành một gen liên tục (hình 57-2)

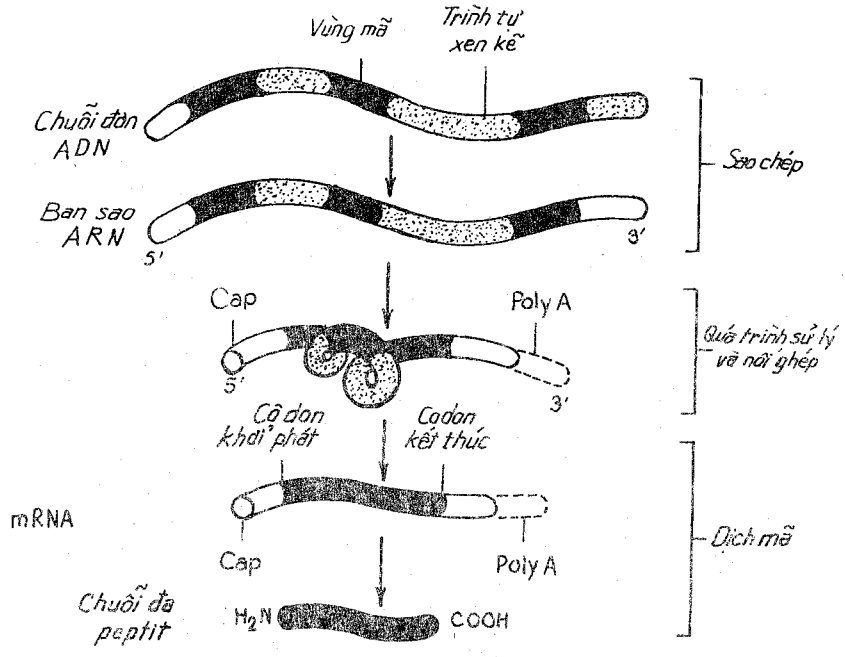
Sau khi được xử lý, chuỗi ARN in lại được gọi là ARN thông tin (ARNm) rời nhân và vào trong bào tương, ở đó nó kết hợp với ribosom và nhân thể được dùng như khuôn cho việc tổng hợp protein ở *ribosom*... Mỗi một trong 20 acid amin ở bên trong bào tương được gắn vào một phân tử đặc hiệu gọi là *ARN vận chuyển* (ARNt). Mỗi ARNt chứa bộ ba trình tự bazơ purin và pyrimidin "bổ sung" cho một codon đặc hiệu trong ARNm. Những phân tử ARNt đã gắn acid amin đó sắp hàng dọc theo phân tử ARNm theo một trật tự chính xác được mã gen quy định. Dưới tác dụng của các men bào tương (các yếu tố khởi phát, yếu tố kéo dài, và yếu tố kết

thúc), những cầu nối peptid được hình thành giữa các loại acid amin và protein hoàn tất được giải phóng khỏi ribosom. Các chi tiết về cơ sở phân tử của biểu thức gen xin xem chương. 58.

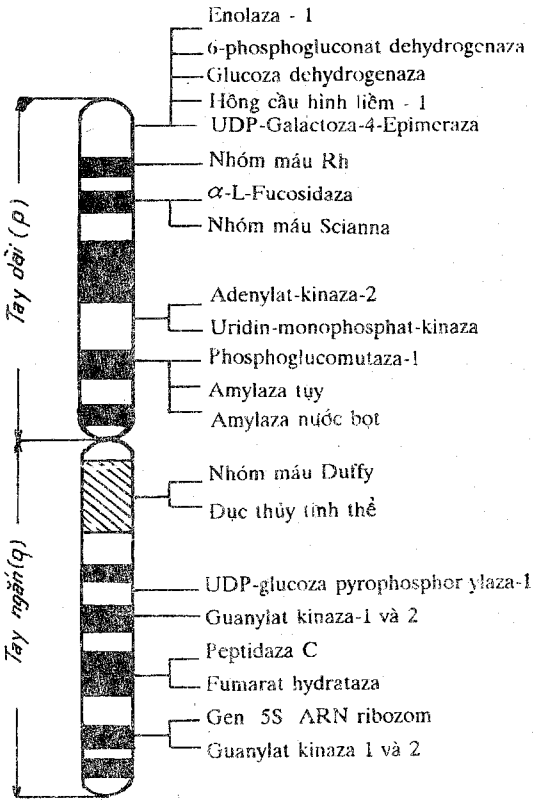
SỰ DUY TRÌ TÍNH KHÁC BIỆT GEN THÔNG QUA CHUYỂN GIAO VÀ PHÂN LY GEN

Lượng ADN trong nhân của mỗi tế bào người đủ để mã hóa cho hơn 50.000 gen và như vậy đặc trưng cho hơn 50.000 chuỗi đa peptid. Các gen được sắp xếp theo một trình tự tuyến tính và cùng với một số protein histon tạo ra các thể hình que gọi là *thể nhiễm sắc*. Mỗi tế bào có thể chứa 46 thể nhiễm sắc xếp thành 23 đôi, mỗi thành phần của một đôi là từ một bố mẹ ra. Như vậy mỗi cá thể nhận di truyền hai bản sao của mỗi thể nhiễm sắc và từ đó là hai bản sao của mỗi gen. Sự khu trú tại thể nhiễm sắc của hai bản sao của mỗi gen được gọi là *cứ điểm* gen. Khi một gen chiếm chỗ ở một cứ điểm gen tồn tại dưới hai hay nhiều hình thái khác nhau, thì các hình thái khác đó của gen được coi là *alen*.

Ở người, một gen nào đó bao giờ cũng nằm ở một cứ điểm gen định rõ trên một thể nhiễm sắc riêng biệt. Ví dụ, cứ điểm gen cho nhóm máu Rh là trên cánh ngắn nhiễm.sắc thể I : ở đây có hai gen Rh, một trên thể nhiễm sắc I bắt nguồn từ mẹ và gen kia cũng trên thể nhiễm sắc I ấy bắt nguồn từ bố. Khi trên cùng một cứ điểm gen, hai gen giống hệt nhau thì cá thể ấy là *đồng hợp tử*. Khi hai gen khác nhau (nghĩa là hai alen khác nhau trên cùng một cứ điểm) thì cá thể ấy là *dị hợp tử*. Mỗi người bình thường là dị hợp tử ở khoảng 20% cứ điểm gen và đồng hợp tử ở 80%. Hình 57-3 cho thấy bản đồ của thể nhiễm sắc I ở người, minh họa sự khu trú của một mẫu tượng trưng các gen đã xác định được cứ điểm trên thể nhiễm sắc ấy.



Hình 57-2. Một biểu đồ sơ giản của sự điều hòa gen trong sinh tổng hợp protein minh họa dòng thông tin gen từ trình tự bazơ của ADN đến bản sao ARN (quá trình sao chép), đến ARNm (quá trình xử lý) đến chuỗi đa peptid của phân tử protein (dịch mã). Dầu cho ADN tồn tại dưới hình thức chuỗi kép, chỉ có một trong hai chuỗi ấy được sử dụng như là mẫu để sao chép bản sao ARN. Những đoạn đen biểu thị những vùng được mã trong ADN, bản sao ARN, ARN và trình tự acid amin trong chuỗi đa peptid; đoạn trắng biểu thị những trình tự xen kẽ trong ADN và bản sao ARN.



Hình 57-3. Bản đồ gien của nhiễm sắc thể 1 ở người, minh họa một mẫu trọng trưng của các gien đã được định khu ở trên nhiễm sắc thể này. Các băng đen biểu thị những vùng gien của thể nhiễm sắc bắt mầu sáng của chất mầu huỳnh quang như quinacrin; những băng trắng là những vùng không bắt mầu; những vùng vạch là những vùng thay đổi bắt mầu khác nhau (tức hoặc sáng hoặc trắng) trong thể nhiễm sắc của những cá thể khác nhau. Mỗi gien được liệt kê ngay trước cứ điểm gien bên phải (Những số liệu do VA Nc Kusick cung cấp)

Thông tin gen học mang trên các thể nhiễm sắc được truyền sang tế bào con dưới hai nhóm khác nhau về hoàn cảnh. Một xảy ra mỗi khi một tế bào cơ thể (tức không phải tế bào mầm) phân chia. Quá trình ấy gọi là *gián phân*, truyền những bản sao y hệt của mỗi gen cho mỗi tế bào con, như vậy đã duy trì một cấu tạo gen đồng nhất ở tất cả các tế bào của một cá thể. Nhóm hoàn cảnh khác chiếm ưu thế khi thông tin gen phải truyền từ một cá thể sang con cái. Quá trình ấy gọi là *phân bào giảm nhiễm*, tạo ra những tế bào mầm (tức là trứng hay tinh trùng) chỉ giữ có một bản sao của mỗi thể nhiễm sắc của cha mẹ, do đó cho phép những kết hợp mới của thể nhiễm sắc xảy ra khi tế bào trứng và tinh trùng hòa đồng trong quá trình thụ tinh.

Trong phân bào giảm miễn, 46 thể nhiễm sắc của một tế bào mầm chưa chín, tự sắp xếp thành 23 cặp ở giữa nhân, mỗi cặp gồm một thể nhiễm sắc từ mẹ và thể nhiễm sắc tương ứng từ bố. Tại một điểm nhất định trong quá trình giảm phân, hai thể nhiễm sắc chung phần ấy tách rời ra. Chỉ một của mỗi cặp đi về mỗi tế bào con, hay là giao tử thôi. Như vậy, phân bào giảm nhiễm tạo nên những giao tử với việc giảm số thể nhiễm sắc từ 46 thành 23, mỗi giao tử đã nhận một thể nhiễm sắc của mỗi một cặp trong 23 cặp. Sự sắp xếp các thể nhiễm sắc bên trong mỗi cặp là ngẫu nhiên nên mỗi tế bào mầm nhận một phối hợp khác nhau của những thể nhiễm sắc của mẹ và bố. Trong quá trình thụ tinh, sự hòa đồng trứng và tinh trùng, mỗi cái có 23 thể nhiễm sắc, tạo ra một cá thể có 46 thể nhiễm sắc.

Sự phân chia độc lập những thể nhiễm sắc vào trong giao tử trong quá trình giảm phân tạo ra tính khác biệt lớn lao trong các kiểu gen có thể có trong con cái. Đối với 23 cặp thể nhiễm sắc thì có 2^{23} cách phối hợp khác nhau thể nhiễm sắc có thể xảy ra trong một giao tử, và xác suất một đôi bố mẹ sinh ra hai con với phần bổ sung y hệt nhau của các thể nhiễm sắc là một trên 2^{23} hay một trong 8,4 triệu (giả sử không có sinh đôi cùng trứng hay y hệt nhau).

TÁI TỔ HỢP Cộng thêm vào tính khác biệt gen ở người là hiện tượng *tái tổ hợp gen học*. Trong quá trình phân bào giảm nhiễm, khi các thể nhiễm sắc tương đồng cặp đôi thì thường hay hình thành những cầu nối giữa các vùng tương ứng của một cặp thể nhiễm sắc. Những cầu nối đó, hay là những *bắt chéo*, là những nơi hai thể nhiễm sắc cùng gẫy ở những điểm y hệt nhau dọc theo chiều dài của chúng và sau đó lại nối lại với nhau nhưng lại hoán đổi đoạn xa của thể nhiễm sắc này với thể nhiễm sắc kia. Quá trình ấy được gọi là *sự bắt chéo*. Mặc dù không xảy ra một thay đổi rõ ràng nào về lượng chất liệu gen học trong sự bắt chéo, song tái tổ hợp gen vẫn xảy ra. Ví dụ, ta hãy xét một thể nhiễm sắc có hai cứ điểm A và B nằm ở đầu đối nhau trên cùng thể nhiễm sắc đó. Trên thể nhiễm sắc đặc biệt này cứ điểm A có alen hiếm là x, và cứ điểm B có alen

hiếm là y. Nếu không có hiện tượng tái tổ hợp thì mỗi đứa con thừa hưởng alen y ở cứ điểm B. Nhưng khi tái tổ hợp xảy ra thì cứ điểm A với alen x sẽ ở trên thể nhiễm sắc nằm đối mặt với cứ điểm B có alen y. Trong trường hợp này, mỗi đứa con đã thừa hưởng alen x tại cứ điểm A thì không thể nhận alen y tại cứ điểm B được.

Ở người hiện tượng bắt chéo xảy ra với tần số cao trong mỗi phân bào giảm nhiễm mà việc tái tổ hợp gen là kết quả có thể xảy ra ở bất kỳ điểm nào trên một thể nhiễm sắc. Trên cùng một thể nhiễm sắc, hai gen cách nhau càng xa thì càng dễ nảy ra sự bắt chéo ở khoảng cách giữa chúng. Khi hai gen ở hai cực của thể nhiễm sắc dài, thì xác suất tái tổ hợp lớn đến mức những alen riêng của chúng được truyền cho thế hệ sau gần như độc lập với nhau, y như hai cứ điểm gen ở các thể nhiễm sắc khác nhau. Mặt khác cứ điểm gen nằm sát nhau trên cùng một thể nhiễm sắc thì được gọi là *liên kết* với nhau cho nên xác suất con cái thừa hưởng cùng tái tổ hợp các alen có trên thể nhiễm sắc bố mẹ rất lớn.

Có thể thấy nhiều thí dụ về *liên kết gen* trên bản đồ của thể nhiễm sắc I người (hình 57-3). Ví dụ, cứ điểm cho gen đặc trưng yếu tố Rh nhóm máu và cứ điểm cho gen tạo nên một *dạng* của đặc tính trội trong bệnh hồng cầu hình liềm di truyền ở gần kề nhau trên thể nhiễm sắc đó. Như vậy, nếu một cá nhân có bệnh hồng cầu hình liềm di truyền bệnh ấy cho con thì con thường cũng thừa hưởng alen có tại cứ điểm Rh ở trên thể nhiễm sắc ấy. Nếu alen Rh là một alen hiếm xảy ra trong quần thể (như r'), thì người ta có thể cho rằng bất cứ người con nào hưởng alen r' ở cứ điểm Rh thì sẽ thừa hưởng alen bất thường của cứ điểm bệnh hồng cầu hình liềm. Mặt khác, khi một đứa con không biểu lộ alen r', thì thường không có bệnh hồng cầu hình liềm. Khái niệm liên kết không bao hàm một kết hợp giữa một bộ đặc biệt các alen Rh nào đó với tình trạng bệnh lý hồng cầu hình liềm mà là sự kết hợp giữa hai cứ điểm gen. Cho nên trong các gia đình khác nhau, alen bất thường hồng cầu hình liềm có thể liên kết với R^1, R^0, R^2 hay bất kỳ alen nào khác của cứ điểm Rh, tùy thuộc alen nào nằm ở cứ điểm ấy khi xảy ra đột biến hồng cầu hình liềm. . Nói một cách khác, cứ điểm hồng cầu hình liềm liên kết với cứ điểm Rh ở mọi gia đình, nhưng một alen Rh riêng biệt mà nó liên kết lại thay đổi theo từng gia đình.

ĐỘT BIẾN Theo nghĩa rộng thì *đột biến* là một thay đổi bền vững, di truyền được trong ADN. Mặc dù nguyên nhân gây đột biến ở người phần lớn chưa biết, nhưng một loạt các yếu tố môi trường như bức xạ, virus và hóa chất là trong số các yếu tố liên quan.

Các đột biến có thể là một thay đổi trông thấy được trong cấu trúc của một thể nhiễm sắc như khuyết hay chuyển chỗ của một mảnh nhiễm sắc thể, hay có thể là một thay đổi nhỏ ở một trong các bazơ purin hay pyrimidin của một gen đơn độc. Da phần, những đột biến "điểm" như vậy là sự thay thế một bazơ bằng một bazơ khác, làm thay đổi ý nghĩa của codon chứa bazơ ấy, do đó người ta gọi đó là những *đột biến vô nghĩa*. Ví dụ trong gen mã cho chuỗi β của huyết sắc tố, ở vị trí thứ 6 bình thường chứa bộ ba nucleotid CTC, mã cho acid amin là acid glutamic (hình 57-1). Đột biến tạo nên huyết sắc tố C được gây ra một thay đổi của bazơ thứ nhất của bộ ba từ cytosin sang thymin, chuyển thay đổi bộ ba thành TTC, mã cho lysin. Mặt khác đột biến tạo huyết sắc tố S, gây ra thay đổi ở bazơ thứ hai của cùng bộ ba ấy (từ thymin thành adenin), tạo nên CAC, mã cho valin. Như vậy ở vị trí thứ 6 của chuỗi β của huyết sắc tố, acid glutamic bình thường có thể bị thay thế hoặc bằng lysin (tạo ra huyết sắc tố C) hay valin (tạo ra huyết sắc tố S). Người ta đã xác định được trên 90% đột biến đơn bazơ như vậy trong chuỗi β của huyết sắc tố, và nhiều đột biến trong số đó gây nên những hội chứng lâm sàng riêng biệt. Trong tất cả những đột biến mà cho đến nay đã được làm sáng tỏ ở người thì phần lớn liên quan đến những thay đổi đơn bazơ như vậy.

Bên cạnh việc tạo ra một acid amin thay thế thì việc thay thế duy nhất một bazơ cũng có thể gây nên một bất thường khác trong sinh tổng hợp protein - chuỗi kết thúc sớm. Ba từ mã của ARNm (UAA, UAG, và UGA) bình thường không đặc trưng cho một acid amin nhưng lại tạo thành một tín hiệu rằng việc đưa tin đã hết và chuỗi protein phải được nhả ra khỏi ribonom (hình 57-1). Nếu một thay đổi xảy ra trong ADN tạo ra một trong những từ mã ARN ấy [ví dụ một chuyển mạch trong bộ ba ARNm UAU (tyrosin) thành UAA (kết thúc)], chuỗi đa peptid sẽ bị kết thúc sớm khi việc dịch mã đạt đến điểm đó. Những đột biến như vậy, được gọi là *đột biến vô nghĩa*, sản xuất ra những đoạn ngắn protein có chức năng giảm sút.

CƠ CHẾ TẾ BÀO QUA ĐÓ NHỮNG GEN ĐỘT BIẾN GÂY BỆNH

Điểm then chốt của sự hiểu biết về di truyền là khái niệm rằng thông tin duy nhất truyền từ thế hệ này sang thế hệ sau là trình tự các bazơ trong ADN và

rằng những trình tự ấy chỉ đặc trưng cho cấu trúc tiên phát của ARN và những phân tử protein. Tất cả những phản ứng hóa học khác, như là tổng hợp những lipid và carbonhydrat phức hợp, sự hình thành các màng và các bào quan tế bào khác, và sự tích lũy và chia phần các ion vô cơ xảy ra như hậu qủa thứ phát của hoạt tính những protein đặc hiệu . Nhiều protein trong số đó là enzym xúc tác cho sự chuyển đổi theo đường hóa sinh phân tử này thành phân tử khác. Một số protein khác là những protein cấu trúc như colagen và elastin và cũng còn một số là những protein điều hòa, quyết định mức sản xuất ra mỗi enzym và mỗi protein cấu trúc.

Bởi lẽ các protein là những phân tử tế bào mà cấu trúc của chúng được mã bởi gen, nên đột biến tại các gen sẽ gây ra những tác hại bằng cách thay đổi cấu trúc các enzym, các protein cấu trúc hay protein điều hòa. Ví dụ trong một bệnh như bệnh tích lũy glycogen typ I (bệnh von Gierke) sự tích tụ lớn glycogen trong gan không phải do cấu trúc bất thường tiên phát trong glycogen, polysac charid, mà là do cấu trúc bất thường ở một protein, glucoza-6-phosphataza, một enzym cần để giải phóng glucoza cũng như cho phép phá vỡ glycogen. Nhiều ví dụ khác về cơ chế hóa sinh nhờ đó một gen đột biến làm thay đổi chuyển hóa tế bào sẽ được bàn luận ở dưới trong tiêu đề "Các rối loạn di truyền đơn thuần".

TÍNH HỖN TẠP GEN Khi hai hay nhiều đột biến có thể tạo ra một hội chứng lâm sàng tương tự thì người ta nói là có tính hỗn tạp gen. Bệnh ưa chảy máu là một ví dụ về hội chứng hỗn tạp gen. Một rối loạn chảy máu tương tự về mặt lâm sàng có thể bị gây ra bởi những đột biến ở một trong hai cứ điểm trên thể nhiễm sắc X, một dẫn đến giảm thiểu yếu tố VIII (bệnh ưa chảy máu cổ điển), còn đột biến kia dẫn đến giảm yếu tố IX (bệnh Christmas). Hầu hết, nếu không phải là tất cả, các bệnh di truyền, khi được phân tích cẩn thận, đều có thể được chứng minh là có tính hỗn tạp gen.

Tính hỗn tạp gen có thể là một hậu qủa từ sự tồn tại một loạt các đột biến khác nhau ở tại một cứ điểm gen đơn độc (đột biến alen) hay từ những đột biến ở những cứ điểm gen khác nhau (đột biến không alen). Ví dụ trong bệnh tan máu do thuốc gây ra có thể xảy ra ở những người bệnh với nhiều typ khác nhau của đột biến alen ở cứ điểm glucoza 6-phosphat dehydrogenaza. Mặt khác bệnh ưa chảy máu là một ví dụ về một hội chứng trong đó những đột biến không alen có thể tạo thành một hình ảnh lâm sàng tương tự (xem phần trên).

Trong một số trường hợp của tính hỗn tạp, cả cứ điểm gen lẫn phương thức di truyền đều khác nhau. Những bệnh như liệt hai chi dưới co thắt, bệnh teo cơ xương mác Charcot-Marie-Tooth và bệnh viêm võng mạc sắc tố được di truyền như những đặc điểm tự thân trội trong một số gia đình, như tự thân *lặn* ở một số gia đình khác, và như là đặc tính lặn liên kết với thể nhiễm sắc X trong một số khác nữa. Việc nhận biết tính chất hỗn tạp như vậy trong các bệnh đó có tầm quan trọng rõ rệt trong tư vấn gen học đúng đắn.

ĐIỀU TRA LỊCH SỬ GIA ĐÌNH

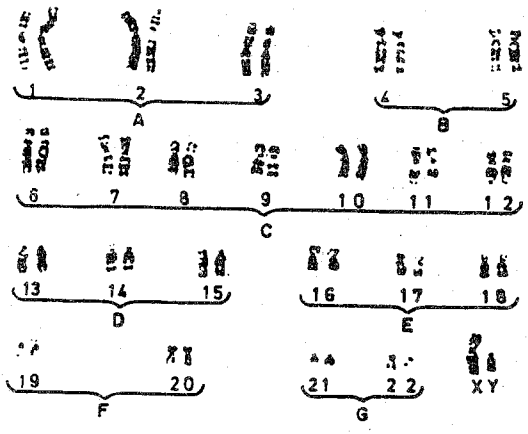
Việc khảo sát một bệnh nhân có thể có rối loạn gen học bắt đầu bằng hỏi *lịch sử gia đình*. Bước đầu tiên là thu lấy một số thông tin về ca bệnh hiện diện (tức là cá nhân có biểu hiện lâm sàng đã mang lại sự chú ý tới gia đình) và về mỗi người trong số người thân thuộc gần nhất (tức cha mẹ, anh chị em ruột và con cái của người bệnh). Thông tin ấy phải bao gồm họ tên, ngày sinh hay tuổi, tuổi chết, nguyên nhân chết, tên bệnh hoặc mô tả bệnh hay khuyết tật.

Bước thứ hai là đưa ra những câu hỏi nhằm theo dõi gia đình có hiện diện của bệnh hay tật không : (1) Có thân nhân nào có tính trạng y hệt hay tương tự hay không? (2) Có thân nhân nào có tính trạng mà không thấy ở người bệnh nhưng đã được biết là có thấy ở một số bệnh nhân khác với bệnh tương tự ấy. Vấn đề này đòi hỏi người thầy thuốc phải có một hiểu biết nhất định về những biểu hiện của bệnh đang nghi vấn. Ví dụ khi có được tiền sử gia đình từ một người bệnh bị phình mạch tách có thể do hội chứng Marfan gây ra, thì phải hỏi xem có thể có những bất thường ở mắt, ở tim, ở bộ xương trong những người thân thuộc không; (3) Có thân nhân nào có tính trạng được biết là do di truyền gây nên không. Mục đích của vấn đề này là biết chắc bệnh di truyền xảy ra trong một gia đình ngay cả khi người bệnh cụ thể có thể không có tính trạng ấy; (4) Có thân nhân nào mắc một bệnh ít thấy, hoặc có thân nhân nào chết do một bệnh hiếm gặp không ? Mục đích câu hỏi này là để xác nhận một bệnh có thể do di truyền gây nên mà người thông báo không nhận ra. Thêm nữa, câu hỏi ấy có thể giúp xác định những bệnh trong số thân nhân mà nguyên nhân gây bệnh có thể liên quan với bệnh

của bệnh nhân. Ví dụ bệnh nhân có u tế bào ưa crôm thượng thận có thể bị nghi ngờ là có bệnh von Recklinghausen nếu có anh em bị vẹo cột sống và trí tuệ chậm phát triển, cả hai đều có thể là những biểu hiện của gen u xơ thần kinh (von Recklinghausen); (5) Có hôn nhân đồng huyết thống nào trong gia đình không ? Điều tra này cần tiến hành trực tiếp. Ngoài ra, cần phải hỏi xem trong gia đình có đôi vợ chồng nào cùng họ không ? Hôn nhân cùng huyết thống có thể là nguồn gốc của một hội chứng tự thân lặn hiếm gặp mà đôi khi người bệnh không biết rằng gia đình mình có bệnh đó. Hôn nhân cùng huyết thống có thể là nguồn gốc của một hội chứng nhiễm sắc thể thường lặn mà đôi khi sự hiện diện của nó trong gia đình mà người bệnh có thể không biết; (6) Gia đình có nguồn gốc dân tộc nào ? Những người có nguồn gốc chủng tộc như da đen, Do thái và Hy lạp có nhiều khả năng mắc những bệnh gen đặc hiệu. Bảng 57-1 liệt kê những ví dụ về bệnh tật di truyền đơn thuần với tần số tăng ở những chủng tộc khác nhau.

Bảng 57-1. Ví dụ về các rối loạn di truyền đơn thuần xảy ra với tần số tăng ở những nhóm dân tộc đặc biệt

Nhóm dân tộc	Rối loạn di truyền đơn thuần
Người da đen châu Phi	Bệnh huyết sắc tố, đặc biệt HbS, HbC, HbF tồn lưu
	bệnh thalassemia α và β
	Thiếu hụt glucoza 6-phosphat dehydrogenaza
Người Ác-Mê-Ni	Bệnh sốt Địa trung hải gia đình
Người Do thái Ashkenazi	Không có β lipoprotein trong máu
	Hội chứng Bloom
	Loạn trương lực cơ biến dạng (thể lặn)
	Thiếu hụt yếu tố XI (PTA)
	Chứng loạn thần kinh sinh dưỡng gia đình (hội chứng Riley-Day)
	Bệnh Gaucher (thể người lớn)
	Bệnh Niemann-Pick
	Pentoza niệu
	Bệnh Tay-Sachs
Người Trung quốc	Bệnh thalasemia α
	Thiếu hụt glucoza-6-phosphat dehydrogenaza
	Thiếu hụt lactaza ở người lớn
Người Eskimô	Thiếu hụt men cholinesteraza giả
	Hội chứng thượng thận sinh dục
Người Phần lan	Thận hư bẩm sinh
	Tật lùn Mulibrey
Người Canada gốc Pháp	Tyrosin huyết
Người Nhật	Không có catalaza trong máu
Người Li băng	Tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình
Dân vùng Địa	Thalasêmi β
Trung Hải (Ý, Hy lạp,	Thiếu hụt glucoza-6 phosphat dehydrogenasza
Do thái gốc Tây ban nha)	Sốt Địa trung hải gia đình
	Bệnh tồn trữ glycogen týp III
Người Bắc Âu	Bệnh xơ nang
Người bán đảo Scandinavia	Thiếu hụt alpha 1 - antitrypsin
	Thiếu hụt lecithin-cholesterol-acyltransferaza (LCAT)
Người da trắng Nam Phi	Chứng loạn chuyển hóa porphyrin các loại
	Tăng cholesterol máu đồng hợp tử gia đình



Hình 57-4. Kariotyp của một nam giới bình thường cho thấy những nhiễm sắc thể của một tế bào thân đơn tại kỳ giữa của quá trình phân bào. Người ta đã cắt rời những hình ảnh chụp được của các nhiễm sắc thể và sắp xếp chúng lại với nhau theo chiều dài giảm dần và tỷ lệ hai cánh. Các nhiễm sắc thể đã được nhuộm theo kỹ thuật Giemsa cho phép xác định mỗi đôi nhiễm sắc thể với kiểu băng độc nhất. Nhiễm sắc thể 1 đến nhiễm sắc thể 22 là những nhiễm sắc thể thân. Nhiễm sắc thể giới tính đàn ông bình thường là một X và một Y. Đàn bà bình thường cũng có Kariotyp giống như vậy ngoại trừ không có nhiễm sắc thể Y thay vào đó là có thêm một nhiễm sắc thể X thứ hai. (ảnh tư liệu của K. Hirchhorn).

CÁC LOẠI BỆNH GEN

Phần lớn các bệnh gen rơi vào trong ba loại : (1) *Những rối loạn thể nhiễm sắc* bao gồm thiếu, thừa hay là sắp xếp bất thường của một hay nhiều thể nhiễm sắc do đó gây thừa hoặc thiếu chất liệu di truyền; (2) Những *rối loạn di truyền đơn thuần hay theo kiểu Mendel* sơ bộ được xác định là do một gen đột biến đơn độc. Những rối loạn ấy thể hiện các kiểu di truyền có thể xếp thành týp ôtôsôm trội, ôtôsôm lặn hay liên kết với thể nhiễm sắc X; (3) *Những bệnh đa yếu tố* gây nên bởi tương tác giữa nhiều gen với nhiều yếu tố bên ngoài hay yếu tố môi trường. Mặc dù nhiều bệnh đa yếu tố như bệnh cao huyết áp và chứng sứt môi hở vòm miệng được cho là hay thấy trong gia đình nhưng hình thái di truyền phức tạp và nguy cơ đối với người thân thuộc ít thấy hơn so với những bệnh đơn gen (Mendel). Mỗi loại đặt ra những vấn đề khác nhau liên quan tới nguyên nhân, dự phòng, chẩn đoán, tư vấn di truyền và điều trị.

CÁC RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ Kariotyp của một cá thể (nghĩa là số lượng và cấu trúc của các thể nhiễm sắc) có thể được xác định từ những mô cơ thể dễ lấy như tế bào lympho máu ngoại vi hay da, bằng cách nuôi cấy trong môi trường cho đến khi diễn ra tăng sinh mạnh tế bào rồi sau đó chuẩn bị những tế bào đơn để quan sát thể nhiễm sắc bằng kính hiển vi. Mỗi thể nhiễm sắc riêng biệt có thể được nhận diện bằng cách nhuộm đặc hiệu chuỗi ADN ví dụ nhờ ái tính với thuốc nhuộm huỳnh quang (như hydroclorid quinacrin) của một số đoạn thể nhiễm sắc có thể giúp nhìn thấy bằng hiển vi huỳnh quang hay bằng cách xử lý với những thuốc nhuộm đặc biệt (Giemsa) và men tiêu đạm (trypsin). Các kỹ thuật đó tạo ra những kiểu *hình băng* đặc trưng đối với mỗi thể nhiễm sắc (hình 57-4).

Số thể nhiễm sắc ở cá thể bình thường là 46, trong đó 44 tức 22 đôi *thể nhiễm sắc thường* và đôi còn lại là *thể nhiễm sắc giới*. Đàn bà có hai thể nhiễm sắc X (XX) và đàn ông có một thể nhiễm sắc X và một Y (XY). Có thể phân biệt mỗi đôi trong 22 đôi thể nhiễm sắc thường và đôi thể nhiễm sắc giới trên cơ sở kích thước, vị trí của thể trung tâm (thể này chia thể nhiễm sắc thành hai cánh bằng hay không bằng nhau) và chỉ có độc một hình băng (hình 57-4). Người ta sử dụng chiều dài tương đối của cánh và vị trí của thể trung tâm làm tiêu chuẩn thêm để phân loại các thể nhiễm sắc người thành bảy nhóm (gọi từ A đến G) (hình 57-4).

Việc bàn luận đầy đủ về căn nguyên và đặc điểm lâm sàng của những bất thường thể nhiễm sắc gây ra ở người, xin xem chương 60.

NHỮNG BỆNH DI TRUYỀN ĐƠN THUẦN Những bệnh gây ra do truyền đạt một gen đột biến đơn độc cho thấy một trong ba kiểu di truyền đơn giản : (1) trội nhiễm sắc thể thường, (2) lặn nhiễm sắc thể thường hay (3) liên kết X. Việc phân biệt giữa "trội" và "lặn" là một thuận tiện trong phân tích phả

hệ và không bao hàm một khác biệt cơ bản nào trong cơ chế gen học cả. Từ "*trội*" hàm ý rằng một đột biến đã có biểu hiện lâm sàng khi một cá thể chỉ có một liều đơn của sự đột biến ấy (hay dị hợp đối với tính trạng đó), còn "*lặn*" có nghĩa là cần phải có liều kép (hay đồng hợp tử) để phát hiện lâm sàng. gen không bao giờ trội hay lặn; tuy tác dụng của chúng tạo ra những hình thái lâm sàng được xếp là trội hay lặn. Bất chấp "tính bình thường" về mặt lâm sàng chung, những cá thể dị hợp tử đối với một gen "lặn" thường hay có những bất thường về sinh hóa chứng minh trong phòng thí nghiệm. Mặt khác những ái đồng hợp tử với gen "trội" thường hay bị bệnh nặng hơn người dị hợp tử.

Trừ một vài ngoại lệ, còn mỗi bệnh trong số gần 1200 bệnh kiểu Mendel đều hiếm. Dẫu sao vì là một nhóm nên những bệnh ấy cũng là nguyên nhân quan trọng gây bệnh và tử vong, chiếm trên 5% tất cả số người vào viện.

Gen cho trên 100 bệnh di truyền đơn thuần đã được quy cho những thể nhiễm sắc đặc hiệu. Những gen gây bệnh gắn với thể nhiễm sắc X nhiều hơn những gen gắn với bất kỳ một thể nhiễm sắc thường nào. Sở dĩ như vậy là vì muốn tìm gen gắn thể nhiễm sắc X chỉ cần những nghiên cứu phả hệ để thấy có di truyền liên kết với X (xem dưới). Việc gắn với một thể nhiễm sắc thường thì phức tạp hơn nhiều, đòi hỏi những kỹ thuật cao cấp về lai tế bào thân hoặc nghiên cứu phả hệ để tìm ra mối liên kết giữa gen gây bệnh với một gen "*đánh dấu*" đã được biết là nằm trên một thể nhiễm sắc nào đó. Bảng 57-2 cho thấy một phần danh sách những bệnh gen đó ở người mà đã được lập bản đồ với những thể nhiễm sắc đặc hiệu.

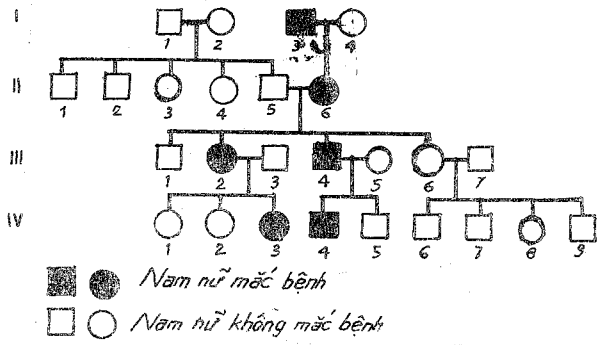
Việc chứng minh rằng một bệnh hoặc một hội chứng riêng biệt có biểu hiện của một trong ba kiểu di truyền theo Mendel có nghĩa là phải chứng minh rằng bệnh sinh của nó, bất kể phức tạp hay không, đều do tính chất bất thường trong một phân tử protein độc nhất. Ví dụ trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, toàn bộ hội chứng lâm sàng, kể cả những rối loạn có vẻ như không liên quan như thiếu máu, cơn đau, bệnh thận và tình trạng dễ nhiễm phế cầu khuẩn, đều là những hậu quả sinh lý của việc thymin thay thế cho ademin vào một vị trí đặc hiệu trên gen mã hóa cho chuỗi β của huyết sắc tố, gây ra thay thế acid glutamic bằng valin ở vị trí acid amin thứ sáu trong dãy protein.

Trong nhiều bệnh di truyền kiểu Mendel, đặc biệt trong những bệnh có di truyền trội, thì không thể trực tiếp chứng minh phân tử protein nào đã bị thay đổi trước tiên do đột biến. Trong những ca như vậy (ví dụ như bệnh thận đa nang ở người lớn, bệnh xơ não đa u), người ta chỉ nhận ra được những tác dụng sinh lý xa xôi của biến dị. Dù sao cũng có thể yên tâm mà cho rằng có một khiếm khuyết đơn độc ban đầu mỗi khi có một bệnh được truyền theo cơ chế đơn gen và rằng tất cả những biểu hiện khác nhau của bệnh đều có thể liên quan đến sự kiện biến dị do một hệ thống ít nhiều phức tạp của các nguyên nhân. Bảng 57-3 cho ta danh sách những bệnh di truyền kiểu Mendel hay gặp nhất ở người lớn.

Những rối loạn nhiễm sắc thể thân trội Bệnh trội là những bệnh có biểu hiện ở tình trạng dị hợp tử nghĩa là khi chỉ có mặt một gen bất thường (*alen đột biến*) còn alen tương ứng trên thể nhiễm sắc tương đồng thì bình thường. Gen gây bệnh trội thể nhiễm sắc thể thân khu trú trên một trong 22 thể nhiễm sắc thân và cả nam lẫn nữ đều có thể mắc. Bởi lẽ trong phân bào giảm nhiễm, các alen tách rời một cách độc lập, nên chỉ có một trong hai khả năng có thể là con cái của một người dị hợp tử bị bệnh sẽ nhận di truyền alen đột biến và tương tự như vậy, một trong hai khả năng con cái nhận alen bình thường.

Hình 57-5 cho thấy một phả hệ điển hình liên quan đến một tính trạng trội nhiễm sắc thể thân. Những tính chất sau đây là đặc trưng : (1) mỗi cá thể mang bệnh có một bố mẹ mang bệnh (trừ phi bệnh nảy sinh từ một biến dị mới hoặc chỉ biểu lộ nhẹ ở bố mẹ mang bệnh); (2) cá thể mang bệnh nếu tính trung bình đều có con bình thường và bệnh lý với tỷ lệ ngang nhau; (3) con bình thường của cá thể mang bệnh sẽ chỉ đẻ ra con cái bình thường; (4) nam và nữ đều mang bệnh với tỷ lệ ngang nhau; (5) người mỗi giới đều có khả năng truyền bệnh cho con trai và con gái với sự truyền thụ nam cho nam; và (6) việc truyền thụ dọc của bệnh qua các thế hệ liên tiếp sẽ xảy ra, đặc biệt khi tính trạng không làm rối loạn khả năng sinh sản.

Trong khi một nửa số con cái của cá thể mang bệnh nhiễm sắc thể thân trội sẽ thừa hưởng bệnh ấy, thì không nhất thiết mỗi người mắc bệnh phải có một bố mẹ bị bệnh. Trong mỗi bệnh nhiễm sắc thể thân trội một tỷ lệ nhất định người mắc có bệnh là do



Hình 57-5. Mô hình phả hệ của một tình trạng trội bệnh nhiễm sắc thể thường. Chú ý mô hình dọc của di truyền .

đột biến mới hơn là một đột biến di truyền. Bởi lẽ tần số ước đoán của đột biến là 5×10^{-6} đột biến cho mỗi gen và mỗi thế hệ và bởi vì, theo định nghĩa, một tính trạng trội còn đòi hỏi đột biến chỉ ở một trong đôi alen thôi, cho nên có khả năng có khoảng 1 trên 100.000 người mới đẻ sẽ có một đột biến mới ở tại một cứ điểm gen nào đó. Nhiều đột biến ấy hoặc không gây rối loạn chức năng của sản phẩm gen hoặc liên quan đến một chức năng lặn nên đột biến diễn ra thầm lặng về mặt lâm sàng. Nhưng những gen khác lại tạo nên một sản phẩm gen khuyết tật và gây nên một tính trạng trội. Bố mẹ nào có đột biến ở tế bào mầm thì bình thường về mặt lâm sàng. Con cái của người bị mắc thì cũng bình thường vì biến dị chỉ tác động lên một tế bào mầm đơn độc. Dẫu sao cá thể bị bệnh sẽ truyền bệnh cho nửa số con cái của họ.

Tỷ lệ những người bệnh có các rối loạn trội biểu hiện cho những biến dị mới, thì tỷ lệ ngược với tác động của bệnh đó đối với sự thích hợp sinh học. Từ *thích hợp sinh học* là nói về khả năng của một cá thể bị bệnh sinh sản ra con cái có thể tồn tại đến tuổi trưởng thành và sinh con đẻ cái được. Trong trường hợp đặc biệt, nếu biến dị trội gây nên vô sinh tuyệt đối thì mọi trường hợp thấy được nhất thiết đều là những biến dị mới và sẽ không thể chứng minh sự di truyền gen của tính trạng được. Trong những rối loạn nhẹ hơn, như trong bệnh xơ não đa u chẳng hạn, tình trạng chậm phát triển tâm thần nặng làm giảm sự thích hợp sinh học khoảng 20% so với bình thường và tỷ số ca do biến dị mới là khoảng 80%. Những ví dụ khác về mối liên quan giữa tính thích ứng sinh học và tỷ số biến dị mới trong các rối loạn trội được nêu trong bảng 57-4.

Nhiều biến dị mới xuất hiện trong các tế bào mầm của những người bố tương đối nhiều tuổi. Cái "tác dụng của tuổi bố" như vậy có thể gặp ở, ví dụ như, hội chứng Marfan, trong đó tuổi trung bình của người bố ở các trường hợp tản phát hoặc "biến dị mới" (37 tuổi) cao hơn tuổi trung bình của những người bố nói chung (30 tuổi) và cũng cao hơn tuổi trung bình của những người bố truyền hội chứng Marfan do một biến dị được di truyền (30 tuổi).

Trước khi kết luận rằng một rối loạn trội ở bệnh nhân có bố mẹ không bị bệnh là kết quả của một biến dị mới thì cần phải xem hai khả năng khác nữa: (I) gen vẫn có thể có ở một bố mẹ nhưng bệnh có tính biểu hiện thấp (xem dưới), và (2) có thể là con ngoại tình. Loại sau này chiếm khoảng 3 đến 5% trong số những trẻ em được nghiên cứu ngẫu nhiên tại Hoa Kỳ.

Phần lớn các rối loạn nhiễm sắc thể trội có hai đặc tính thường không thấy ở những chứng lặn: (I) *tuổi xuất hiện muộn* và (2) *tính đa dạng trong biểu hiện lâm sàng*. Tuổi xuất hiện muộn được thấy trong các bệnh như chứng múa vờn Huntington và bệnh thận đa nang ở người lớn. Những bệnh đó không có biểu hiện lâm sàng trước tuổi trưởng thành, mặc dù gen biến dị có ngay từ thời kỳ thai nghén. Tính đa dạng trong biểu hiện lâm sàng được minh họa đậm nét bằng hội chứng u đa tuyến nội tiết - loét tiêu hóa. Những người bệnh trong cùng một gia đình nhận

di truyền cùng một gen bất thường có thể có quá sản hay tân tạo của một hay nhiều tuyến nội tiết (bao gồm cả tuyến tụy, tuyến cận giáp và tuyến yên) cũng như của mô mỡ dẫn tới những biểu hiện lâm sàng khác nhau; những thành viên khác nhau của cùng một gia đình có thể bị loét tiêu hóa, hạ đường huyết, sỏi thận, đa u mỡ trên da, bán manh hai thái dương. Có thể khó nhận ra được rằng mỗi thành viên của gia đình đều chịu ảnh hưởng từ cùng một dị thường gen như được minh họa bằng phả hệ gia đình trong hình 57-6.

Bảng 57-2 . Một phần danh sách những bệnh gen ở người đã được đồ họa trên các thể nhiễm sắc đặc hiệu

Thể nhiễm sắc	Bệnh
1	Bệnh hồng cầu hình ellip
	Chứng nguyên hồng cầu huyết do Rh
	BệnhGaucher (thể nặng)
2	Thiểu năng carbamoylphosphat synthetaza
3	Rối loạn chuyển hóa gangliosid toàn thể
	Acid orotic niệu
4	Múa vờn Huntington
	Không có albumin trong máu
5	Bệnh Sandhoff
	Hội chứng Maroteaux - Lamy (rối loạn mucopolysacharid VI)
6	Thiểu năng bổ thể C2
	Thiểu năng bổ thể C4
	Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô
	Tăng sản thượng thận bẩm sinh (thiếu hụt men 21-hydroxylaza)
7	Acid argininosuccinic niệu
	Hội chứng Ehlers - Danlos (một thể)
	Bệnh tạo xương bất toàn (một thể)
9	Citrullin huyết
	Galactoza huyết
	Hội chứng móng-xương bánh chè
10	Thiếu hụt men hexokinaza (thiếu máu tan huyết)
	Bệnh tích trữ ester cholesteryl (Hội chứng Volamann)
11	Máu không có catalaza
	Hội chứng khối u Wilm, tật không mống mắt, khối u tuyến sinh dục, chậm phát triển
	Thalassemia β; thiếu máu hồng cầu hình liềm
	Loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng đợt
12	Phenylketon niệu
	Thiếu hụt triosphosphat isomeraza
13	U nguyên bào võng mạc
14	Thiếu hụt nucleosid phosphorylaza (suy giảm miễn dịch)
	Thiếu hụt alpha 1-antitrypsin
15	Hội chứng Prader - Willi
	Bệnh Tay-Sachs
16	Thalassemia α
	Bệnh gut do thiếu adenin phosphorybo-syltransferaza
	Thiếu hụt LCAT
17	Thiếu hormon sinh trưởng (Týp IA)
	Bệnh ứ glycogen II (thiếu acid maltaza)
19	Tăng cholesterol máu tính chất gia đình
	Tăng lipoproterin máu tính chất gia đình týp 3
	Loạn dưỡng cơ tăng trương lực
	Thiếu hụt bổ thể C3
20	Thiếu hụt adenosin deaminaza (suy giảm miễn dịch)
22	Loạn dưỡng chất trắng não dị sắc
	Hội chứng Hurler (rối loạn mucopolysacharid I)
	Hội chứng Scheie (rối loạn mucopolysacharid V)
X	Bệnh vảy cá liên kết X do thiếu steroid sulfataza sau thai
	Bạch tạng mắt
	Bệnh u hạt mạn tính
	Bệnh loạn dưỡng cơ cơ Duchenne
	Hội chứng nữ hóa tinh hoàn
	Thiếu hụt men phosphoglycerat kinaza (thiếu máu tan huyết)
	Bệnh Fabry
	Hội chứng Lesch-Nyhan
	Tình trạng yếu ớt kết hợp với tinh thần chậm phát triển liên kết với X
	Bệnh mù màu
	Bệnh ưa chảy máu A
	Thiếu men glucoza-6-phosphat dehydrogenaza (G6DP)

Bảng 57-3. Một số bệnh di truyền theo kiểu Mendel tương đối hay gặp ở người lớn

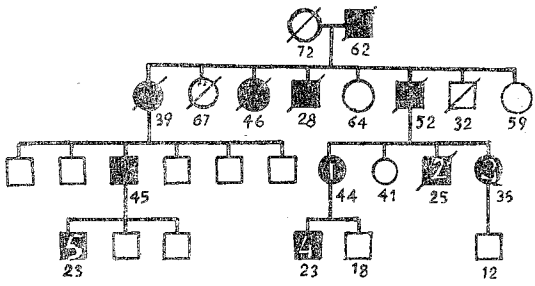
NHỮNG RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ THÂN TRỘI
Tăng cholesterol máu tính chất gia đình
Chứng giãn mao mạch xuất huyết di truyền
Hội chứng Marfan
Hồng cầu hình cầu di truyền
Bệnh thận đa nang ở người lớn
Múa vờn Huntington
Loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng đợt
Bệnh tạo xương bất toàn chậm
Bệnh von Willebrand.
Bệnh loạn dưỡng cơ tăng trương lực
Chứng hẹp lỗ diện dưới động mạch chủ phì đại tự phát
Hội chứng Noonan
Bệnh u xơ thần kinh.
Bệnh xơ não đa u
NHỮNG RỐI LOẠN NHIỄM SẮC THỂ THÂN LẶN
Diếc
Bạch tạng
Bệnh Wilson
Bệnh nhiễm sắc tố sắt
Bệnh thiếu máu hồng cầu liềm
Thalassemia β
Bệnh xơ nang
Bệnh giãn phế nang di truyền (thiếu alpha 1 antitrypsin)
Homocystin niệu
Sốt Địa TrungHải tính chất gia đình
Chứng thất điều Friedreich
Phenylketon niệu
NHỮNG RỐI LOẠN LIÊN KẾT X
Bệnh ưa chảy máu A
Thiếu hụt men glucoza6-phosphat dehydrogenaza
Bệnh Fabry
Chứng bạch tạng mắt
Chứng nữa hóa tinh hoàn
Bệnh u hạt mạn tính
Bệnh còi xương có giảm phosphat máu
Chứng mù màu

Các biến dị trội bao gồm một typ sản phẩm gen gây ra các triệu chứng lâm sàng chỉ khi có 50% sản phẩm gen bị khuyết tật. Thông thường các gen khuyết tật không mã cho các enxym bởi lẽ 50% số trường hợp thiếu hụt phần lớn các enzym không gây nên triệu chứng (xem các bệnh mang tính chất lặn ở dưới). Trái lại những bệnh có tính chất trội có thể bao gồm những bất thường của hai lớp protein: (1) những protein điều hòa các đường chuyển hóa phức tạp như các thụ thể màng và các enzym hạn chế tốc độ trong các đường chuyển hóa dưới sự kiểm soát hoàn ngược, và (2) những preotein cấu trúc then chốt như huyết sắc tố hay colagen chẳng hạn.

Những thiếu hụt hóa sinh cơ bản đã được xác định chỉ ở một số trong khoảng 600 bệnh nhiễm sắc thể thân trội. Chúng bao gồm bệnh tăng cholesterol máu gia đình (thụ thể bất thường ở bề mặt tế bào gắn với lipoprotein tỷ trọng thấp của huyết tương và qua đó điều hòa chuyển hóa cholesterol); chứng methemoglobin máu di truyền và nhiều chứng thiếu máu tan máu do các thể nhiễm sắc tố không ổn định (phân tử huyết sắc tố bất thường); phù mạch thần kinh di truyền (protein bất thường ức chế một enzym trong hệ thống bổ thể huyết thanh); chứng loạn chuyển hóa porphyrin từng đợt (enzym bất thường xúc tác một bước hạn chế tốc độ của đường sinh tổng hợp hem); chứng thiểu năng cận giáp giả, typ I (thành phần điều hòa bất thường gắn nucleotid guanin hay protein G của hệ thống adenyiat cyclaza).

Những bệnh nhiễm sắc thể thân lặn Những chứng bệnh thể nhiễm sắc thân lặn chỉ có biểu hiện lâm sàng trong tình trạng đồng hợp tử, nghĩa là khi cả hai alen ở một cứ điển đặc biệt đều đột biến. Theo định nghĩa thì gen gây bệnh nhiễm sắc thể thân lặn phải nằm trên một trong số 22 thể nhiễm sắc thân, như vậy là cả nam lẫn nữ đều có thể mắc.

Hình 57-7 cho thấy một phả hệ trong đó một đặc điểm lặn thể nhiễm sắc thân gặp trong một gia đình. Sau đây là những nét đặc trưng : (1) bố mẹ bình thường về mặt lâm sàng; (2) chỉ con cái là mắc mà



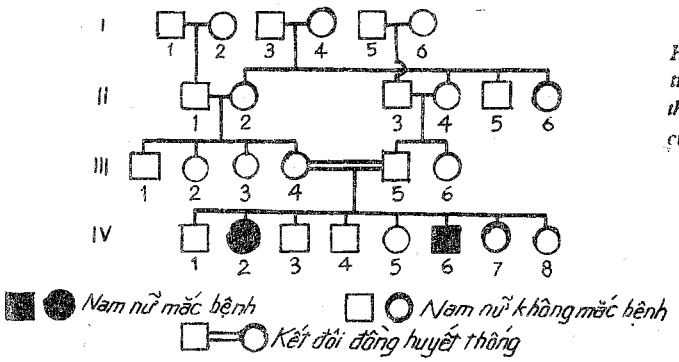
Hình 57-6. Phả hệ của một gia đình mắc bệnh u đa tuyến nội tiết - hội chứng loét tiêu hóa, một rối loạn di truyền của một tình trạng trội NST thân. Vòng tròn là nữ; hình vuông là nam. Vòng và vuông trống là thân nhân không bị; vòng và vuông đen là thân nhân mắc bệnh. Những thân nhân đã chết có gạch chéo. Tuổi của mỗi người được ghi bên dưới ký hiệu. Chú ý sự thay đổi rõ ràng về biểu hiện lâm sàng trong những người dị hợp tử bị bệnh còn đang sống.
1 U tuyến tế bào đảo *4 Bệnh loét tiêu hóa*
U tuyến cận giáp *5 U tuyến yên*
U mỡ
2 U mỡ, sỏi thận
3 U tuyến tế bào đảo
U tuyến cận giáp
U tuyến yên
U mỡ

không xảy ra di truyền dọc; và (3) nam nữ mắc theo tỷ lệ ngang nhau.

Việc xảy ra tương đối ít những gen lặn trong quần thể và việc đòi hỏi phải có hai gen bất thường để có biểu hiện lâm sàng kết hợp với nhau tạo nên những chứng bệnh đặc biệt cho việc di truyền lặn nhiễm sắc thể thân : (1) gen đột biến càng ít xảy ra trong quần thể thì càng nhiều khả năng các cá thể mắc bệnh là hậu quả của sự giao phối cùng dòng máu, (xem bên dưới); (2) nếu người chồng và người vợ mang cùng một gen lặn nhiễm sắc thể thân, thì 25% con cái bình thường, 50% sẽ mang dị hợp tử và 25% là đồng hợp tử và mắc bệnh; (3) khi một cá thể bị bệnh lấy một người dị hợp tử (như xảy ra khi lấy nhau cùng dòng máu) thì nửa số con cái sẽ mắc bệnh và kết quả là sẽ cho một phả hệ như di truyền trội và (4) nếu cả hai cá thể có cùng một bệnh lặn mà lấy nhau thì tất cả con cái đều bị bệnh.

Hình ảnh lâm sàng của những rối loạn nhiễm sắc thể thân lặn có xu hướng thuần nhất hơn là những bệnh trội, và tuổi xuất hiện thường sớm. Quy luật chung là các chứng lặn thường hay được chẩn đoán ở trẻ em, còn các chứng trội thì thường gặp ở người lớn.

Khi mà trong di truyền lặn chỉ một phần tử số con cái có thể mắc cho nên sự xuất hiện nhiều trường hợp trong một gia đình có thể không xảy ra. Điều này đặc biệt đúng trong một xã hội thường có những gia đình nhỏ. Ví dụ hãy xem 16 gia đình trong đó cả hai bố mẹ là dị hợp tử đối với cùng một chứng lặn. Nếu mỗi gia đình có hai con, 9 trong số gia đình đó sẽ không có con mắc bệnh, 6 sẽ có một con mắc và một con bình thường và chỉ có 1 trong số 16 gia đình ấy là có cả hai con cùng mắc. Tại Hoa Kỳ các thầy thuốc thường thấy những ca lẻ tẻ hoặc đơn độc của một chứng lặn mà không có anh chị em mắc để báo động cho họ là có khả năng có bệnh di truyền. May mắn là do tính chất tương đối thuần nhất của hình ảnh lâm sàng ở những chứng lặn và do phần lớn chúng có thể được chẩn đoán trực tiếp bằng xét nghiệm hóa sinh cho nên thường có thể chẩn đoán đúng ngay cả khi không có thành viên nào khác trong gia đình mắc bệnh về mặt lâm sàng. Người ta đã xác định được những tổn thương hóa sinh cơ bản của nhiều chứng lặn nhiễm sắc thể thân. Trong ba typ protein có thể xảy ra biến dị (tức là enzym, protein cấu trúc và protein điều hòa) thì các enzym là dễ nghiên cứu nhất. Một biến dị hủy hoạt năng xúc tác của một men thường không gây hư hại đến sức khỏe của một người dị hợp tử (tức một cá thể có một alen biến đặc trưng cho một men không có chức năng và một alen bình thường của thể nhiễm sắc tương đồng đặc trưng cho men bình thường). Trong tình thế ấy mỗi tế bào trong cơ thể chỉ sản xuất khoảng 50% số phân tử bình thường của các men có hoạt lực. Hơn nữa, những cơ chế điều hòa bình thường sẽ hoạt động để ngăn chặn bất kỳ hậu quả lâm sàng nào của tình trạng thiếu hụt 50% ấy, và như vậy những người dị hợp tử thường lại bình thường về mặt lâm sàng. Mặt khác, khi một cá thể nhận di truyền nhưng alen không chức năng ở cả hai cứ điểm đặc trưng cho một men thì sự giảm hoạt năng men vượt quá khả năng của những cơ chế bù trừ và bệnh sẽ xuất hiện. Ví dụ những người dị hợp tử đối với chứng



Hình 57-7. Mô hình phả hệ của một tính trạng bệnh nhiễm sắc thể thường lặn. Chú ý mô hình ngang của di truyền.

phenylketon niệu chỉ có nửa hoạt năng bình thường của men phenylalanin hydroxylaza, nhưng họ không có triệu chứng lâm sàng vì có thể bù trừ nửa mức độ enzym bình thường bằng cách tăng đậm độ cơ chất khoảng gấp hai lần. Trong các điều kiện như vậy, một lượng bình thường phenylalanin có thể được chuyển hóa mà không có triệu chứng gì. Mặt khác, cá thể đồng hợp tử với phenylketon niệu bị giảm hoạt tính men phenylalanin hydroxylaza mạnh đến mức làm tích tụ các lượng lớn phenylalamin và các dẫn xuất của nó, gây tổn hại phát triển não.

Cũng như trong trường hợp phenyketon niệu, phần lớn các trạng thái thiếu hụt enzym đồng thời gây ra cả việc tích tụ đơn giản một hay nhiều chất chuyển hóa đi trước sự phong bế enzym lẫn sự sản xuất thiếu hụt các chất chuyển hóa khác ở xa nơi bế tắc trên con đường chuyển hóa.

Phần lớn các thiếu năng enzym di truyền đã được biết rõ không chỉ được di truyền như những tính trạng lặn mà còn có xu hướng bao gồm cả những enzym tham gia vào con đường dị hóa. Thông thường, những enzym ấy làm thoái biến các phân tử hữu cơ trong bữa ăn như galactoza (galactoza máu), phenylalanin (phenylketon niệu) và acid phytanic (Hội chứng Refsum). Một lớp đặc biệt các rối loạn dị hóa đặc biệt như vậy là do giảm thiểu tác động đến men hydrolaza acid xảy ra ở bên trong lysozom. Trong các *rối loạn tàng trữ lysosom* đó có chất, thường là phức hợp lipid hay polysacharid, tích tụ lại bên trong các lysosom bị phình lên ở những cơ quan đặc biệt khiến các tế bào có hình thái bọt. Những thí dụ về bệnh lysosom như vậy gồm bệnh rối loạn mucopolysacharidt như hội chứng Hurler (giảm thiểu α-iduronidaza) và những bệnh tích tụ lipid như bệnh Gaucher (thiếu hụt glucocerebrosidaza).

Nói chung những bệnh mang tính chất lặn thì hiếm thấy vì tính thích ứng sinh học bị giảm sút của các cá thể đồng hợp tử tác động làm mất gen đột biến khỏi quần thể. Dẫu sao vẫn hay gặp một số ít bệnh lặn như bệnh xơ nang và bệnh thiếu máu hồng cầu liềm. Để giải thích nghịch lý này, người ta phải cho rằng sự thích ứng sinh học của dị hợp tử lớn hơn so với những người không mang gen ấy. Trong trường hợp như vậy, tần suất của gen trong quần thể phụ thuộc sự cân bằng giữa tăng tính thích ứng của một số tương đối nhiều người dị hợp tử với giảm tính thích ứng của số người đồng hợp tử thưa thớt hơn. Lợi thế nhỏ trong chọn lọc của người dị hợp tử đối với người bình thường dẫn đến kết quả là tần suất gen cao và tỷ số sinh cao của đồng hợp tử, ngay cả khi bệnh gây tử vong. Như vậy khoảng 1 trên 22 người da trắng mang gen dị hợp tử đối với bệnh xơ nang gây tử vong nhưng bệnh chỉ xảy ra ở khoảng 1 trong 2000 lần đẻ của người da trắng. Để duy trì được một tần suất gen cao như vậy, những người dị hợp tử với bệnh xơ nang phải có một lợi thế nhất định về sinh sản hơn người không mang gen này, nhưng bản chất của lợi thế ấy chưa rõ. Trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, một bệnh lặn khác có tần suất cao ở một số quần thể, những người dị hợp tử lại có sức đề kháng tăng đối với sốt rét.

Vì bệnh lặn đòi hỏi di truyền một biến dị tại cùng một cú điểm gen của mỗi cha mẹ, nên khi gen là loại hiếm thì khả năng mỗi cha mẹ đều mang cùng một khuyết tật là rất nhỏ. Nhưng khi cha mẹ có

chung một tổ tiên và nếu tổ tiên ấy mang gen lặn thì khả năng hai người trong con cháu nhận di truyền gen là tương đối cao. gen lặn càng hiếm, thì càng nhiều khả năng một cá thể mắc bệnh là kết quả của hôn nhân cùng huyết thống. Mặt khác, một số gen lặn gặp nhiều trong quần thể đến mức là khả năng hai bố mẹ ngẫu nhiên cùng mang gen ấy, đủ lớn để không cần phải cùng huyết thống. Những bệnh thông thường như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, phenylketon niệu, xơ nang và bệnh Tay-Sachs, toàn bộ đều có tần suất cao người mang nên tính trạng người đồng huyết thống ở bố mẹ là ít gặp.

Nói chung đồng huyết thống không hay gặp trong các gia đình có bệnh mang tính chất lặn tại Hoa Kỳ. Đó là do tỷ lệ đồng huyết thống trong cộng đồng nói chung là thấp. Hầu hết tại Hoa Kỳ (khác với các vùng tương đối cô lập về địa lý như Bắc Na Uy và Thụy Sỹ), thực vậy, một bệnh được coi là gặp với tỷ lệ cao trong hôn nhân đồng huyết thống thì trước hết phải là một bệnh hiếm. Ví dụ người ta cho rằng đồng huyết thống ở một bộ phận lớn các gia đình có con mắc những bệnh rất hiếm như hội chứng Laurence-Moon -Biedl và trong máu không có lipoprotein beta.

Những hợp phần gen tiêu biểu cho một týp đặc biệt rối loạn di truyền lặn trong đó hai gen đột biến của người mắc bệnh, mặc dù khu trú ở cùng một cứ điểm, nhưng lại không giống hệt như nhau. Người ta cho rằng những biến đị ở các alen bố mẹ có thể bao gồm những thay đổi khác nhau trong ADN của cùng một gen. Bệnh huyết sắc tố SC là một ví dụ về một trạng thái hợp phần *dị alen* như vậy, trong đó các cá thể có một gen huyết sắc tố tế bào hình liềm trên một nhiễm sắc thể và một gen cho huyết sắc tố C trên nhiễm sắc thể tương ứng kia.

Những rối loạn liên kết X Những gen gây những rối loạn liên kết với thể nhiễm sắc X thì nằm trên thể nhiễm sắc X; do đó nguy cơ lâm sàng và mức nghiêm trọng của bệnh có khác nhau ở hai giới. Vì ở nữ giới có hai thể nhiễm sắc X, nên họ có thể là dị hợp tử hoặc đồng hợp tử với một gen đột biến và do đó tính trạng có thể có biểu hiện lặn hoặc trội. Mặt khác nam giới chỉ có một thể nhiễm sắc X nên có khả năng họ biểu hiện toàn bộ hội chứng khi họ thừa hưởng gen dù gen đó có là một tính trạng lặn hay trội ở nữ giới. Như vậy các thuật ngữ *tính chất trội liên kết với X* hay là *tính chất lặn liên kết với X* chỉ dùng đối với biểu hiện gen ở nữ giới.

Một đặc điểm quan trọng của tất cả mọi di truyền liên kết với X là không có sự truyền tính trạng từ nam-cho-nam (nghĩa là cha truyền cho con trai). Sở dĩ như vậy là vì nam bao giờ cũng chỉ cho con trai của họ thể nhiễm sắc Y do vậy người cha không bao giờ cho thể nhiễm sắc X. Mặt khác nam cho một thể nhiễm sắc X cho tất cả con gái của họ.

Phả hệ trong hình 57-8 minh họa những nét đặc trưng cho sự di truyền lặn liên kết với X: (1) Trái với sự di truyền dọc các tính trạng trội (cha mẹ và con cái bị) và di truyền ngang các tính trạng thân lặn (anh chị em - bị), mẫu phả hệ trong các tính trạng liên kết X lặn có khuynh hướng truyền chéo do sự xuất hiện của tính trạng trong các con trai của những chị em khỏe mạnh của nam giới bị bệnh và là những người mang gen (cậu và cháu trai bị) (hình 57-8A); (2) con trai của người mẹ mang gen bệnh có 50% khả năng mắc bệnh; (3) tất cả mọi người con gái của một nam giới mắc bệnh đều là những người mang gen bệnh và các nam giới bị bệnh thì không truyền bệnh cho con trai của họ (hình 57-8C); (4) nam giới không mắc bệnh không truyền tính trạng bệnh cho bất cứ người con nào và (5) nữ giới đồng hợp tử chỉ mắc bệnh khi người cha bị bệnh đẻ con với người mẹ mang bệnh (hình 57-8B).

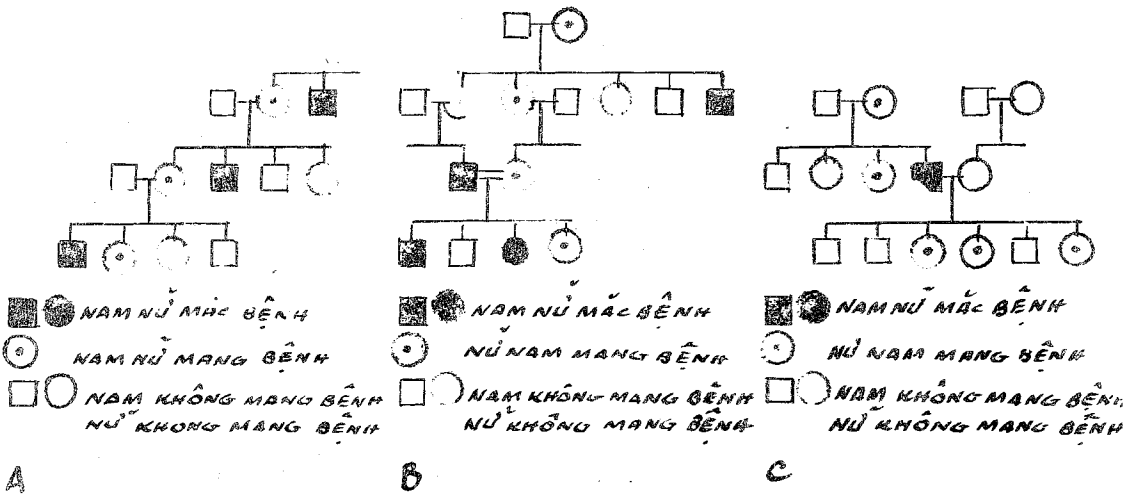
Những ví dụ các rối loạn thể lặn liên kết với X ở người bao gồm bệnh ưa chảy máu A, bệnh đái tháo nhạt do thận, hội chứng Lesch-Nyhan, thể Duchenne của loạn dưỡng cơ, thiếu hụt men glucoza 6-phosphat dehydrogenaza, nữ hóa tinh hoàn và bệnh Fabry. Bệnh mù màu cũng di truyền như một tính trạng lặn liên kết X nhưng hay xảy ra (khoảng 8% ở người nam da trắng) thành thử những người nữ giới mù màu đồng hợp tử không phải là hiếm.

Di truyền trội liên kết với X được minh họa theo phả hệ trong hình 57-9. Những nét đặc trưng là như sau: (1) Nữ mắc bệnh khoảng hai lần hơn nam; (2) một nữ mắc bệnh truyền bệnh cho nửa số con trai và nửa số con gái của mình; (3) một nam mắc bệnh truyền bệnh cho tất cả con gái nhưng không truyền cho con trai; và (4) hội chứng đa dạng hơn và ít nghiêm trọng hơn ở nữ dị hợp tử mắc bệnh so với ở nam bán hợp tử. Một tính trạng thông thường, nhóm máu Xg(a+), được di truyền như là một tính trạng trội liên kết với X, cũng như bệnh còi xương kháng vitamin D (còi xương giảm phosphat máu).

Một số bệnh hiếm có thể được di truyền như là những tính trạng trội liên kết với X trong đó có tử

Hình 57-8. Mô hình phả hệ của một tính trạng bệnh lặn liên kết X.

A. Chú ý mô hình chéo của di truyền; B. Một nữ mắc bệnh có thể là hậu qủa cuộc kết duyên giữa một người nam mắc bệnh với một nữ mang bệnh, như trong hôn nhân đồng huyết thống nêu trong hình; C. Một nam mắc bệnh kết duyên với một nữ bình thường không mang bệnh thì tất cả con trai bình thường và tất cả con gái mang gen bệnh.

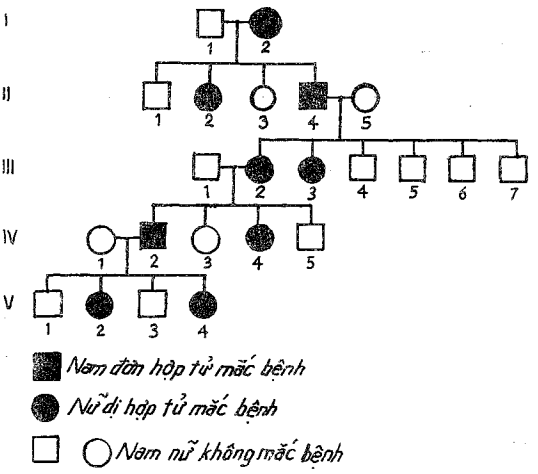


vong ở những người nam bán hợp tử. Những nét đặc trưng của thể di truyền này được minh họa trong phả hệ ở hình 57-10: (1) bệnh chỉ xảy ra ở nữ là dị hợp tử đối với gen biến dị; (2) mẹ mắc bệnh truyền tính trạng bệnh cho nửa số con gái của họ; (3) tần suất xảy thai tăng ở những người mẹ mắc bệnh mà xảy thai xảy ra ở thai nam mắc bệnh. Những bệnh được truyền theo cách di truyền như vậy bao gồm bệnh không kiềm chế sắc tố, giảm sản da cục bộ, hội chứng miệng-mặt-ngón tay và tăng amoniac máu do thiếu hụt men ornithin transcarbamylaza.

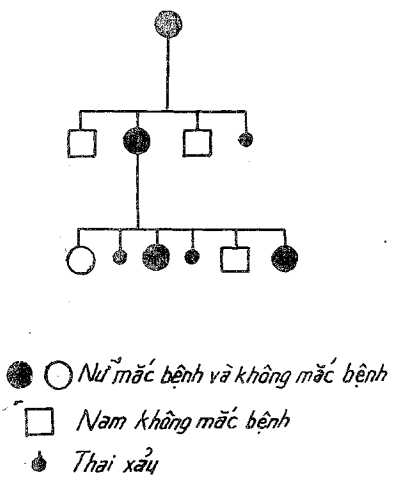
Sự biểu hiện các tính trạng bệnh liên kết với X ở nữ giới có xu hướng thay đổi vì lý do hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X. Trong giai đoạn đầu của qúa trình phát triển phôi, một trong hai thể nhiễm sắc X trong mỗi tế bào thân của người nữ bị bất hoạt. Qúa trình bất hoạt xảy ra ngẫu nhiên, nên mỗi tế bào có xác suất ngang nhau là thể nhiễm sắc X từ cha hay từ mẹ sẽ bị bất hoạt. Thể nhiễm sắc X bất hoạt trở thành thường xuyên mất chức năng nên tất cả dòng dõi của tế bào ban đầu đều cùng thừa hưởng các thể nhiễm sắc X hoạt động và không hoạt động. Như vậy, mỗi cá thể nữ là một hình khảm; trung bình một nửa tế bào của cá thể ấy biểu hiện thể nhiễm sắc X cuả bố và nửa kia thể hiện thể nhiễm sắc X của mẹ. Nếu một biến dị xảy ra ở một gen trên một trong hai thể nhiễm sắc X của cô ta thì sẽ có khoảng nửa số tế bào của mỗi mô sẽ là bình thường và nửa kia sẽ biểu hiện kiểu hình biến dị. Dẫu sao sự tình cờ hay sự chọn lọc bộ này hay bộ kia dòng tế bào có thể xáo trộn những tỷ lệ này ở bất cứ cá thể nào. Tùy thuộc tỷ lệ các thể nhiễm sắc X biến dị và bình thường trong mỗi mô, về mặt gen học một cá thể nữ dị hợp tử, có thể hoặc bình thường về mặt lâm sàng hoặc có những biểu hiện bệnh nhẹ hay nặng. Lấy ví dụ những người mẹ của những đứa bé trai bị loạn dưỡng cơ, thể Duchenne lặn và liên kết với X thỉnh thoảng có thể có những biểu hiện nhẹ của bệnh như yếu vòng đai chi hay bắp chân phì đại.

Trong mỗi tế bào của nữ, thể nhiễm sắc X bất hoạt có thể phát hiện được bằng nhiều kỹ thuật khác nhau. Bằng cáeh nhuộm thông thường thể nhiễm sắc X bất hoạt tại kỳ giữa sẽ thể hiện kết đặc không đồng đều và nó sao chép chậm trong chu trình phân bào ("đánh dấu chậm" với thymidin H3). Ở những tế bào không phân chia, thể nhiễm sắc X bất hoạt

Hình 57-9 Mô hình phả hệ của một tính trạng trội liên kết X.



Hình 57-10. Mô hình phả hệ của một tính trạng trội liên kết X gây tử vong ở con trai đơn hợp tử



có thể được quan sát thấy như một cục nhiễm sắc ở ngoại vi của nhân - cái mà người ta gọi là chất nhiễm sắc X hay thể Barr. Trong những trạng thái bất thường có hơn hai thể nhiễm sắc X như 47, XXX thì trừ một còn tất cả nhiễm sắc thể X đều bị bất hoạt, và như vậy tế bào nữ có thể có nhiều vật thể nhiễm sắc X (xem chương 60). Vì chỉ đơn độc một alen biến dị là đủ để biểu hiện những rối loạn lặn liên kết với X, nên tình trạng đồng huyết thống không làm tăng xác suất biểu hiện ở những người con trai, không như trường hợp những rối loạn lặn hiếm ở thể nhiễm sắc thường. Mặt khác, đúng như trong các rối loạn di truyền trội, những biến dị mới có thể là một yếu tố. Nói chung, nếu một tính trạng lặn liên kết với X làm giảm tính thích ứng sinh học tới số không, thì một phần ba số con trai mắc bệnh sẽ là kết qủa của những biến dị mới và một phần ba thêm nữa là sinh từ những người mẹ mà bản thân là người mang bệnh do kết qủa của một biến dị mới. Vậy chỉ còn lại một phần ba là từ phả hệ cổ điển biểu hiện một di truyền chéo. Ví dụ một bệnh như thế là thể Duchenne của bệnh loạn dưỡng cơ, trong đó con trai bán hợp tử mang bệnh bất lực nặng đến mức chúng không thể sinh sản được. Trong bệnh ưa chảy máu A, sự thích ứng sinh học lớn hơn không, nên khoảng 20% số con trai mang bệnh là những biến dị mới.

Trong những gia đình mà chỉ có một con trai mang bệnh liên kết với X và không có lịch sử gia đình nào khác của tính trạng này thì nếu muốn *tư vấn di truyền* đúng đắn, phải đưa người mẹ đi làm những thử nghiệm hóa sinh hay những thăm dò khác có liên quan để xác định xem họ có phải là người mang bệnh không. Nếu người mẹ mang bệnh thì nửa số con gái của người ấy cũng sẽ mang bệnh còn nửa số con trai sẽ mắc bệnh. Mặt khác, nếu con trai mang bệnh của người ấy biểu hiện một biến dị mới thì chỉ các con gái của người ấy mới thừa hưởng gen mà thôi. Đến nay, các thử nghiệm hóa sinh có thể xác định người phụ nữ mang bệnh đối với nhiều bệnh liên kết với X bao gồm cả hội chứng Lesch-Nyhan, bệnh Fabry, hội chứng Hunter, bệnh ưa chảy máu và thể Duchenne của bệnh loạn dưỡng cơ.

Điều quan trọng là phải phân biệt di truyền liên kết với X với *di truyền trội thể nhiễm sắc thân chịu ảnh hưởng giới tính*. Hói đầu có thể được di truyền như là một tính trạng trội thể nhiễm sắc thân, tuy thế nó biểu hiện chủ yếu ở nam giới và hiếm thấy ở nữ. Nữ dị hợp tử chỉ biểu hiện gen hói đầu khi nguồn testosteron trở nên khá nhiều như trong trường hợp khối u nam tính hóa của buồng trứng.

NHỮNG BỆNH GEN ĐA YẾU TỐ

Những bệnh mạn tính thông thường ở người lớn (như bệnh cao huyết áp, bệnh mạch vành tim, bệnh đái tháo đường, bệnh loét dạ dày và bệnh tâm thần

phân liệt cũng như một số khuyết tật thông thường lúc mới đẻ (như sứt môi, hở hàm ếch, tật nứt đốt sống, bệnh tim bẩm sinh) từ lâu đã được biết là bệnh lưu hành trong gia đình. Chúng phù hợp nhất với loại những *bệnh gen đa yếu tố*. Trong các chứng bệnh này, thành phần gen hiếm khi tự biểu hiện theo kiểu tất cả hay không có gì như trong những rối loạn di truyền đơn thuần (kiểu nhánh) và trong những sai lạc thể nhiễm sắc. Thay vào đó, nó là tương tác giữa nhiều gen với nhiều yếu tố môi trường để tạo ra sự kết tập gia đình.

Trong những bệnh gen đa yếu tố có *hợp phần đa gen* gồm một loạt những gen tương tác theo cách lũy tích. Một cá thể thu hưởng một tổ hợp đúng của những gen đó sẽ vượt quá một "ngưỡng nguy cơ", tại điểm đó một *thành phần môi trường* sẽ quyết định người ấy có mắc bệnh về mặt lâm sàng không và đến mức nào.

Bảng 57-5. Những nguy cơ theo kinh nghiệm về một số những bệnh gen đa yếu tố thông thường thấy ở người lớn

Bệnh ở người có biểu hiện	Rủi ro tuyệt đối ước đoán cho họ hàng gần, %
Sứt môi và (hay) hở hàm ếch	3
Bệnh tim bẩm sinh	4
Bệnh mạch vành tim	8 cho họ nội 3 cho họ ngoại
Bệnh đái tháo đường	5-10
Bệnh động kinh	5-10
Huyết áp cao	10
Bệnh loạn tâm thần hưng cảm-trầm cảm	10-15
Bệnh vảy nến	10-15
Bệnh tâm thần phân liệt	15
Bệnh tuyến giáp (bệnh tự miễn bao gồm cường giáp, viêm tuyến giáp, phù niêm tiên phát, bướu cổ đơn thuần)	10

Để một cá thể khác trong cùng một gia đình biểu hiện cùng một hội chứng thì cần có người đó phải thụ hưởng cùng một tổ hợp hoặc mối tổ hợp tương tự các gen. Vì những người thân thuộc (bậc một) của cá thể mắc bệnh (tức bố mẹ, anh chị em ruột và con cái) mỗi người đều chia sẻ một nửa số gen của người bệnh, nên họ đều có một nguy cơ gia tăng để có thể biểu hiện cùng hội chứng đa gen. Những người họ hàng xa hơn (bậc hai) (như chú bác, cô dì và ông bà) trung bình chỉ chia sẻ một phần tư các gen của cá thể $(1/2)^2$ và những họ hàng bậc ba (anh chị em họ) thì chia sẻ một phần tám $(1/2)^3$. Như vậy quan hệ họ hàng càng xa thì khả năng một người trong họ thừa hưởng cùng một tổ hợp gen càng thấp. Hơn nữa, khả năng thừa hưởng tổ hợp đúng của các gen rủi ro ở bất kỳ người họ hàng nào cũng sẽ giảm đi vì số gen cần thiết để biểu hiện một tính trạng đã biết sẽ tăng lên.

Vì không biết số lượng chính xác những gen gây những tính trạng bệnh đa gen nên khó tính toán được nguy cơ thừa hưởng ở một người thân của một cá thể mắc bệnh và trị số chuẩn phải dựa trên những số liệu kinh nghiệm (tức là số tính toán trực tiếp của tỷ lệ những người thân bị bệnh trong những gia đình đã được báo cáo trước đây). Trái với những bệnh di truyền đơn thuần trong đó 25 đến 50% số người thân thuộc bậc một của người mắc bệnh, là có nguy cơ gen, những rối loạn gen đa yếu tố nói chung được quan sát thấy theo kinh nghiệm không quá 5 đến 10% trong số những người thân thuộc bậc một. Hơn nữa ngược lại với những tính trạng kiểu Mendel, nguy cơ tái phát những bệnh đa yếu tố thay đổi tùy từng gia đình và việc ước lượng nguy cơ này rõ ràng chịu ảnh hưởng của hai yếu tố : (1) số người bị mắc đã có trong gia đình và (2) mức

độ nặng của bệnh ở trường hợp mắc bệnh. Số người thân mắc bệnh càng lớn và bệnh càng nặng thì nguy cơ của các người thân thuộc khác càng cao. Ví dụ, nguy cơ sứt môi ở anh em ruột của một đứa trẻ bị sứt môi một bên là khoảng 2,5%, nhưng nếu đứa trẻ mắc bệnh hai bên thì sự nguy cơ ở anh chị em tăng lên đến 6%. Bảng 57-5 nêu lên các tỷ lệ nguy cơ theo kinh nghiệm về sự tái xuất hiện trong gia đình một số những bệnh gen đa yếu tố.

Giả thuyết về thành phần đa gen trong di truyền những bệnh đa yếu tố những năm gần đây đã có cơ sở vững chắc với việc chứng minh rằng ít nhất một phần ba các cứ điểm gen chứa các alen đa dạng thay đổi theo từng cá thể. Mức biến thiên lớn như vậy trong các gen bình thường, rõ ràng sẽ cung cấp cơ sở cho những biến đổi trong tố bẩm gen mà các yếu tố môi trường có thể tương tác. Hơn nữa, những cứ điểm gen liên kết rõ ràng nhất với tố bẩm đối với những bệnh đặc hiệu là những cứ điểm hợp thành hệ thống HLA (cũng còn được gọi là *phức hợp gen của tương hợp mô chủ yếu*) (xem chương 63). Phức hợp gen HLA khu trú ở cánh ngắn của thể nhiễm sắc 6. Nó gồm bốn cứ điểm liên kết chặt chẽ nhưng riêng biệt (A, B, C và D). Các sản phẩm của những gen ấy là các protein được tìm thấy trên bề mặt các tế bào cơ thể giúp hệ thống miễn dịch của cá thể phân biệt được các tế bào của bản thân với những tế bào của một người nào khác. Mỗi cứ điểm HLA trong quần thể bao gồm nhiều alen, mỗi alen sản xuất một protein riêng biệt về mặt miễn dịch học. Ví dụ một cá thể có thể thừa hưởng hai alen bất kỳ trong số 20 alen tại cứ điểm HLA-B.

Một nhận xét quan trọng trong những năm gần đây là tìm thấy một số alen tại các cứ điểm HLA làm cá thể dễ bị một số bệnh đặc hiệu. Ví dụ nếu một cá thể được di truyền alen B27 ở cứ điểm HLA-B thì người ấy có khả năng mắc bệnh viêm dốt sống dính khớp lớn hơn 121 lần so với người không có alen này (bảng 57-6). Dẫu sao, viêm đốt khớp dính khớp vẫn là một bệnh đa yếu tố vì sự phát triển của nó rõ ràng đòi hỏi một hay nhiều yếu tố khác thêm vào alen B27. Như chỉ ra ở dưới, ở 15% những người thụ hưởng alen ấy xuất hiện bệnh. Bảng 57-6 nêu một số bệnh liên kết với những alen tại các cứ điểm HLA. Người ta nghi rằng nhiều bệnh đó có nguyên nhân virus, gợi ý rằng những cứ điểm HLA đã chỉ đạo phương thức biểu hiện của một số bệnh do virus. Hệ thống HLA sẽ được bàn luận chi tiết hơn trong chương 63.

Bảng 57-6. Những alen ở các địa điểm HLA kết hợp với các bệnh gen đa yếu tố

Bệnh	Địa điểm HLA	Alen đặc hiệu	Rủi ro tương đối*
Viêm đốt sống dính khớp	B	B27	121
Hội chứng Reiter	B	B27	40
Bệnh vảy nến kết hợp viêm khớp	B	B27	5
Bệnh ỉa chảy mỡ	B	B8	10
Viêm gan mạn hoạt động	B	B8	4
Bệnh nhược cơ nặng	B	B8	4
Bệnh đái tháo đường (phụ thuộc insulin)	DR	DR3/DR4	33
Bệnh cường năng tuyến giáp	DR	DR3	4
Bệnh Addison	B	B8	7
	DR	DR4	10
Bệnh sơ cứng rải rải	DR	DR2	7

** Rủi ro tương đối là xác suất của bệnh phát triển tại một cá thể có một alen đặc hiệu, chia cho xác suất sự phát triển của nó ở một cá thể không có alen đặc hiệu ấy.*

Các bệnh đa yếu tố có tính chất đa dạng hiểu theo nghĩa là sự tham gia tương đối của những yếu tố đa gen ("các gen nguy cơ") và những yếu tố môi trường và nguyên nhân gây bệnh, thay đổi rất nhiều tùy từng người bệnh. Dẫu sao, cần nhớ rằng trong những kiểu hình thông thường mà phần lớn là đa yếu tố thì một tỷ lệ nhỏ cũng có thể được tạo bởi những gen đột biến chủ yếu. Ví dụ mặc dù bệnh mạch vành tim thường có nguyên nhân đa yếu tố, xong khoảng 5% những người bị nhồi máu cơ tim sớm là dị hợp tử với tăng cholesterol máu gia đình, một bệnh đơn gen tạo nên xơ cứng mạch khi không có bất kỳ yếu tố bẩm tố nào. Tương tự như vậy, trong một tỷ lệ nhỏ những người mắc các bệnh thông thường khác như loét tiêu hóa hay cao huyết áp "vô căn" chẳng hạn bệnh không phải là đa yếu tố nhưng được xác định bởi một gen đơn như trong bệnh đa u tuyến nội tiết - hội chứng loét tiêu hóa hay carcinoma tủy tuyến giáp, hội chứng u tế bào ưa crôm lõi thượng thận.

TƯƠNG TÁC GIỮA CÁC YẾU TỐ GEN

ĐƠN THUẦN VỚI CÁC YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG

Nhiều bệnh là hậu quả của một tương tác giữa một kiểu gen đặc hiệu với một yếu tố môi trường đặc hiệu. Đặc biệt những đột biến đơn gen di truyền có thể tạo nên những đặc ứng lâm sàng rõ ràng và thường nguy hiểm đến tính mạng đối với một số thuốc.

Bảng 57-7 nêu lên những bệnh quan trọng nhất của những *rối loạn gen dược lý học* này, chúa đựng tất cả mọi thể thức di truyền.

Bảng 57-7. Các ví dụ về những rối loạn di truyền gây một đáp ứng bất thường đối với thuốc

Rối loạn	Bất thường phân tử	Cách thức di truyền	Tần suất	Hậu quả lâm sàng	Thuốc gây nên đáp ứng bất thường
Chậm bất hoạt của Isoniazit	Isoniazid axetylaza ở gan	Thể nhiễm sắc thân lặn	Khoảng 50% dân chúng Hoa kỳ	Viêm đa thần kinh	Isoniazid, sulfametazin, sulphamaprin, pheneiszin, dapson, hydralazin.
Nhậy cảm với suxamethonium	Cholinesteraza giả trong huyết tương tương	Nhiễm sắc thể thân lặn	Nhiều alen đột biến; hay thấy 1/2500	Ngừng thở	Suxamethonium, succinylcholin
Không nhậy cảm với Warpharin	Thụ thể hay enzim biến đổi trong gan với tăng ái tính với vitamin K	Nhiễm sắc thể thân trội	Hiếm thấy	Không có khả năng chống đông máu với liều thông thường của thuốc.	Warpharin
Glôcôm	Không rõ	Nhiễm sắc thể thân trội	Phổ biến	Tăng áp lực trong mắt	Corticosteroid
Tăng thân nhiệt ác tính	Chưa rõ	NST thường trội	1/20.000 người bệnh được gây mê	Tăng nhiệt nặng gây cứng cơ, chết	Những chất gây mê như halothan, succnylcholin metixyphluoran, ête cyclopropan
Huyết sắc tố không bền: Huyết sắc tố Zurich	Thay histidin bằng arginin ở vị trí 63 chuỗi β của Hemoglobin	Nhiễm sắc thể thân trội	Hiếm gặp	Tan máu	Sulphonamid
Huyết sắc tố H	HST gồm 4 chuỗi β	Nhiễm sắc thể thân trội	Hiếm gặp	Tan máu	Sulphisoxazol
Thiếu glucoza 6 phophat dehydrogenaza	G-6-P dehydrogenaza trong hồng cầu	Liên kết X lặn	$1x10^8$ người trên toàn cầu hay thấy ở Phi châu, Địa trung hải và Á châu; alen đa biến dị	Tan máu	Thuốc giảm đau sulphonamid, thuốc chống sốt rét, nitrophurantoin, thuốc khác

Nguồn: ES Vesell. N.Engl. J.Med.287,904,1972

Có lẽ bệnh thiếu hụt Glucoza-6-phosphat dehydrogenaza là thường gặp nhất, một tính trạng bệnh lặn liên kết X, trong đó một số thuốc nhanh chóng gây nên thiếu máu tan máu. Giảm cholinesterinaza giả trong huyết tương và giảm transacetylaza trong gan là những ví dụ về những tính trạng lặn nhiễm sắc thể thường gây biến đổi sự dị hóa thuốc, nên khi cho thuốc giãn cơ suxamethonium hay thuốc chống lao isoniazid có thể sẽ gây ngừng thở hay bệnh lý thần kinh ngoại biên. Tăng thân nhiệt ác tính là một tính trạng trội nhiễm sắc thể thân trong đó tăng nhiệt độ cấp tính, co cứng cơ và ngừng tim do tăng kali máu có thể do dùng một trong vài loại thuốc gây mê. Tăng porphyrin cấp từng đợt là một ví dụ khác về rối loạn gen nặng thêm do thuốc, như các barbituric.

Việc nhận định sai những phản ứng đối nghịch của thuốc có thể dẫn đến tổn hại nghiêm trọng cho bệnh nhân. Nói chung cần coi mọi phản ứng đặc ứng không bình thường là do tính chất gen cho đến khi được chứng minh là không phải như vậy. May mắn thay, những rối loạn gen dược lý là một nhóm những bệnh mà việc chữa chạy không phức tạp : tránh dùng thuốc có hại cho người bệnh và thân nhân. Ngoài thuốc, còn có những yếu tố môi trường khác có thể làm nặng thêm những tính trạng gen học đặc hiệu. Hút thuốc lá có thể có tác hại đối với những người đồng hợp tử và có thể cả dị hợp tử có thiếu hụt men alpha I-trypsin, là những người có bẩm chất để xuất hiện giãn phế nang. Những bệnh nhân khô da nhiễm sắc tố và loạn dưỡng ngoại bì không có tuyến mồ hôi thường hay nhạy cảm bất thường với ánh sáng mặt trời và nhiệt độ cao. Việc tránh dùng sữa ở tuổi nhỏ ngăn cản được nhiều biến chứng thường thấy ở những người có galactoza máu.

Các tương tác giữa gen với môi trường đặc biệt quan trọng trong thời kỳ thai nghén. Những phụ nữ có bệnh phenylketon niệu có thể có nồng độ phenylalanin tăng trong huyết tương khi có thai và do đó con họ có thể bị các khuyết tật khác nhau do phenylalanin gây ra ngay dù bản thân con cái có thể không mắc bệnh phenylketon niệu. Những ví dụ khác về bệnh do liên quan gen bất lợi giữa mẹ và bào thai bao gồm bệnh nguyên hồng cầu huyết do tính không hòa hợp về Rh và bệnh thai do đái tháo đường, một thuật ngữ nói đến một loạt những khuyết tật chủ yếu khi đẻ, xảy ra ở khoảng 5% con cái của những người đàn bà có triệu chứng lâm sàng đái tháo đường trong thời kỳ mang thai.

58. DI TRUYỀN HỌC PHÂN TỬ VÀ Y HỌC

Bộ gen của người chứa khoảng 3 x 10^9 (3tỷ) đôi bazơ ADN và mã cho từ 30.000 đến 100.000 sản phẩm gen. Chiều dài của ADN thường được lượng hóa bằng ngàn bazơ (kilobazơ, kb), tức là bộ gen của người có chiều dài là 3 triệu kb. Mỗi cá thể thừa hưởng hai bản sao của bộ gen ấy và ADN được đóng gói trong 23 đôi thể nhiễm sắc. Mỗi nhiễm sắc thể chứa một đơn phân tử ADN tuyến tính kép dài. Phần lớn các chuỗi ADN, mã cho các protein, xuất hiện như những chuỗi độc nhất (một bản sao đơn) trong bộ gen. Nhiều sản phẩm gen cho thấy những tương đồng trong chuỗi acid amin và có thể được coi như các thành viên của những họ gen lớn ví như họ gen globin. Người ta nhận thấy một lượng lớn ADN trong bộ gen là không có chức năng. Trong bộ gen có hàng trăm hàng ngàn chuỗi ADN lặp lại mà chức năng không rõ ràng; một số thì rải rác, một số thì cụm lại.

Nếu muốn in lại *một bản sao* của *một tao* (sợi) của bộ gen người thì đầy một văn bản đầy bằng 170 lần quyển Harrisson này. Tính tương tự của bộ gen người với một quyển sách dầy còn có thể nói thêm nữa. Có thể hình dung quyển sách được đóng thành 46 tập riêng biệt, mỗi tập tương đương với một thể nhiễm sắc. Mỗi cá thể sẽ thừa hưởng một bộ 23 quyển từ bố và một bộ 23 quyển từ mẹ. Bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm có thể ví tương đương với việc thay thế độc một chữ trên một trang trong một quyển của mỗi một bộ, trong khi khiếm khuyết ở cụm gen alpha globin trong bệnh thiếu máu vùng biển alpha (α thalassemia) có thể được coi như tương đương với việc mất cả một hay hai trang văn bản của mỗi bộ. Việc làm tiêu ADN của bộ gen bằng các enzym hạn chế, những men này nhận biết những chuỗi ADN ngắn đặc hiệu và cắt rời ADN ở những điểm đó, cũng tương tự cắt dòng trong văn bản cứ mỗi lần gặp một từ đặc biệt nào đó.

Bộ gen của người đa dạng về hai mặt. Một, bởi những khác biệt trong chuỗi ADN tiên phát và mặt thứ hai bao gồm ý nghĩa sinh học của những biến đổi như thế. Bắt đầu ở mức độ đơn nucleotid, chuỗi

ADN bộ gen của người có thể biến đổi hay tương đối hằng định ở một vị trí nhất định nào đó. Ví dụ là một bazơ ADN sẽ rất biến đổi nếu 50% gen trong quần thể có một nucleotid A (adenin) ở vị trí ấy 40% gen có nucleotid G (guanin) ở đó, và 10% gen có nucleotid C (cytosin). Những vị trí nucleotid mà tại đó hơn 1% các gen cho thấy một chuỗi trong chiếm đa số thì được gọi là *những vị trí đa dạng*. Chỉ có từ 1 trên 200 đến 1 trên 500 vị trí nucleotid được gọi là đa dạng. Còn phần lớn các vị trí nucleotid là tương đối không thay đổi, đại đa số có cùng một chuỗi. Những vị trí còn lại có tần số biến đổi ở mức trung gian. Biến đổi của các chuỗi nucleotid ở các vùng không chức năng của bộ gen thì lớn hơn và ở các vùng của bộ gen mã hóa cho chuỗi protein hoặc có các chức năng quan trọng thì ít hơn. Kết quả là mỗi bản sao của bộ gen người khác với mọi bản sao khác trong hàng triệu cách tạo chuỗi đặc hiệu.

Các biến đổi của nucleotid có thể coi như những chỉ số thư mục tới số hàng ngàn triệu in trong mỗi bản sao của bộ gen người .

Tính dễ biến đổi trong trình tự tiến phát đi quá giới hạn thay đổi đơn bazơ để bao gồm cả sự có hay vắng mặt của cả đoạn ADN. Tất nhiên có những biến thiên lớn về chiều dài xảy ra trong bộ gen người. Những đảo ngược chuỗi ADN và những chuyển vị giữa các thể nhiễm sắc xảy ra cũng gây nên những biến đổi ADN.

Týp thứ hai biến đổi gen bao gồm tác dụng kiểu hình. Sự thay đổi một nucleotid đơn hay một gen đơn có thể có một tác dụng mạnh mẽ. Thật vậy,một số thay đổi chuỗi ADN có thể gây tử vong ở giai đoạn giao tử, trứng đã thụ tinh hay giai đoạn bào thai chưa làm tổ. Những ví dụ trong đó một thay đổi đơn độc có tác dụng lớn trên kiểu hình là những rối loạn đơn gen; những rối loạn ấy là trung tâm của phần lớn cố gắng để tìm hiểu bệnh gen ở người cho đến hiện nay. Dẫu sao phần lớn những khác biệt về nucleotid giữa các bộ gen người không gây nên những tác dụng kiểu hình có ý nghĩa. Hiện có cả một chuỗi liên tiếp những biến đổi trong chuỗi ADN có tác dụng kiểu hình đi từ không đến chút ít, đến nhỏ, đến trung bình, đến lớn và cực lớn. Trong nhiều trường hợp nhiều cứ điểm gen có thể tương tác với nhau và/hoặc với những yếu tố môi trường để tạo ra một tác động kiểu hình. Ví dụ những biến đổi gen tại các gen lipoprotein, gen cảm thụ lipoprotein, gen ảnh hưởng đến chuyển hóa trung gian, hay những gen khác tương tác với chế độ ăn, hút thuốc lá và những yếu tố môi trường bổ sung để quyết định khả năng dễ bị xơ vữa động mạch. Những biến đổi chuỗi ADN cùng với tác dụng sinh học gây ra bởi những khác biệt ấy đã tạo nên tính chất cá thể. Các cá thể có lẽ cũng không đồng nhất về khả năng dễ bị huyết áp cao, xơ cứng mạch, ung thư, những triệu chứng tâm thần và béo phì cũng như trong nét mặt hay mẫu vân tay của họ.

PHÂN TÍCH BỘ GEN Ở NGƯỜI

SỨC MẠNH CỦA NHỮNG KỸ THUẬT TÁI TỔ HỢP ADN Kích thước, tính phức tạp và tính biến đổi của bộ gen ở người tạo ra những hàng rào cản trở sự phân tích các tính trạng và gen của cá thể. Khả năng làm được phân tích như vậy đã được đẩy mạnh nhờ sự phát triển của kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Kỹ thuật ấy cho phép phân tích một đoạn ADN ở một thời điểm và đã cung cấp một chỉ số cho bộ gen ở người và làm có thể định vị phân lập từng gen, từng đoạn gen hoặc từng chuỗi nucleotid từ các thư viện ADN to lớn. Một trong những cái mạnh nhất của các kỹ thuật ấy, cái được gọi là tạo clon ADN, đã làm cho có thể phân lập những gen riêng hay những đoạn gen, thu được một số lượng vô hạn những bản sao của những mảnh ADN ấy, sao chép và dịch những gen được phân lập như vậy. Những gen và sản phẩm gen khác nhau khi đó có thể được dùng trong những nghiên cứu khác nhau về cấu trúc và chức năng của gen ở những trạng thái bình thường và bệnh lý. Những kỹ thuật tái tổ hợp ADN khác làm cho có thể phân tích những biến đổi gen ở các cá thể một cách trực tiếp bằng cách dùng những mẫu lâm sàng. Khi dùng những kỹ thuật lai tạo ADN và sẽ được mô tả ở dưới, các tính trạng của bệnh có thể được phân tích vừa bằng cách trực tiếp vừa bằng liên kết gen của những vị trí đa dạng, những chiều dài đa dạng của các mảnh hạn chế (restriction phragment length polymorphisms -RFLP) tính đa dạng về hạn chế chiều dài các đoạn (RFLP) Việc tạo clon ADN bao gồm sự phân lập những mảnh ADN và gắn xen một chuỗi vào acid nucleic lấy từ một nguồn sinh học khác-vật chủ trung gian khác(vectơ) để thao tác và nhân giống. Các vectơ được dùng rộng rãi nhất cho mục đích ấy là plasmid vi khuẩn có một bộ gen ADN nhỏ, vòng và xoắn kép. Trong số các đặc tính khác, những plasmid ấy có thể mã cho sức đề kháng

đối với nhiều thuốc kháng sinh và do đó vi khuẩn chứa plasmid có thể được phân lập nhờ đặc điểm kháng kháng sinh của chúng. Các plasmit chứa một vị trí gốc cho việc tái sao ADN và chúng tồn tại trong tế bào vi khuẩn như ADN ngoài thể nhiễm sắc. Trong một vi khuẩn đơn có thể thấy nhiều bản sao của bộ gen plasmidvừa cho phép những gen được tạo clon có biểu hiện ở mức cao vừa làm dễ phân lập ADN của plasmid.

Một nhóm vectơ khác lấy từ những biến đổi của thực khuẩn thể. Các thực khuẩn thể ấy có thể thích ứng với khoảng tới 15.000 đôi bazơ ADN được gắn xen và thích hợp cho việc chuẩn bị những thư viện ADN. Các vectơ cosmid được xây dựng từ những mảnh của thực khuẩn thể và plasmid: Các cosmid có thể thích ứng cả với những mảnh ADN gắn xen lớn hơn và kết hợp được một số ưu thế kỹ thuật của vectơ và vectơ plasmid. Những phân tử ADN tái tổ hợp được nuôi lớn lên và được điều khiển trong cơ thể một vật chủ, như *Escherichia Coli.* Thường người ta dùng những chủng vật chủ có gen đã bị hư hại cho việc tái tổ hợp, để làm giảm sự sắp xếp lại trong ADN lạ đã clon hóa.

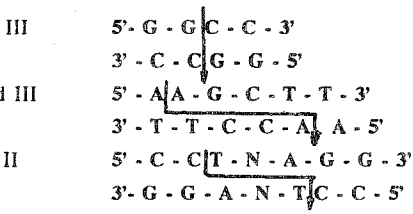
Sự phát triển các kỹ thuật dùng cho tạo clon các gen và những áp dụng khác của kỹ thuật tái tổ hợp ADN phụ thuộc vào tính đặc hiệu của quá trình lai acid nucleic và việc sử dụng các enzym chẻ rời ADN ở những vị trí đặc hiệu. (endonucleaza hạn chế).

Quá trình lai acid nucleic Nhiều bước trong quá trình phân tích ADN tái tổ hợp sử dụng mặt lợi của sự việc là tính chất bổ trợ của tương tác acid nucleic là kết quả của sự kết đôi bazơ trong quá trình tổng hợp ADN và ARN (xem chương 57). Những mảnh dài tạo (chuỗi) kép ADN (tự nhiên) có thể được xử lý bằng sức nóng hay chất kiềm để tách tạo kép thành ADN tạo đơn (bị thoái hóa). Có thể ủ ADN thoái hóa trong những điều kiện cho phép quá trình lai acid nucleic tức là sự nhận diện ra hai tạo (chuỗi) bổ trợ và sự tái hình thành những phân tử tạo kép (chuỗi kép) bằng sự ghép đôi bazơ. Việc lai ghép acid nucleic nhạy đến mức là một phân tử đơn tạo ADN có thể được lai đặc hiệu với một tạo bổ trợ ARN hay ADN có mặt trong 1 phần 10.000. Nhiều nghiên cứu tái tổ hợp ADN bao gồm việc chuẩn bị một tạo acid nucleic phóng xạ rồi được dùng như là một "cái dầu dò" trong việc phân tích. Có thể phân biệt và xác định được cả những chuỗi hoàn toàn tương đồng hay tương đồng một phần. Đôi khi cùng kết hợp với những kỹ thuật khác, tính đặc hiệu của việc lai tạo acid nucleic cho phép phát hiện một gen đơn độc giữa mười vạn cái khác hay một chuỗi của virus giữa những chuỗi acid nucleic khác.

Những men endonucleaza hạn chế Việc phát hiện ra trong các vi sinh những endonucleaza hạn chế, thông thường được gọi là những enzym hạn chế, đã làm dễ dàng những thao tác tái tổ hợp ADN. Những enzym ấy nhận ra một chuỗi đặc hiệu có ít nucleotid (oligonucleotid) trong chuỗi tao kép ADN và chẻ ADN ở tại chỗ ấy. Nhiều cái trong những enzym đó nhận ra các chuỗi ADN khác nhau (hình 58-1). Một số enzym nhận ra những chuỗi mà chiều dài chỉ có 4 nucleotid. Ví dụ, enzym Hae III chẻ chuỗi 5'-GGCC-3'. Những enzym khác nhận diện chuỗi dài 6 nucleotid. Enzym Hind III chẻ chuỗi 5'-AAGCTT-3' (T=thymin). Những enzym khác như Mst II nhận diện chuỗi 7 đôi bazơ nhưng có thể dung túng cho bất kỳ một đôi nucleotid nào khác ở vị trí giữa. Tính đặc hiệu chuỗi của các enzym hạn chế là một công cụ mạnh trong việc trích tách những bộ gen lớn. Khi ADN của người bị tiêu hóa với một enzym hạn chế đặc biệt thì sẽ sinh ra hàng trăm ngàn mảnh ADN với khả năng tái tạo rất đáng kể. Tùy theo enzym được dùng mà những mảnh như vậy có thể có chiều dài từ một vài nucleotid đến nhiều nghìn nucleotid. Những men hạn chế nhận ra được một chuỗi chỉ có bốn đôi bazơ sẽ chẻ ADN thành những mảnh nhỏ hơn là những enzym nhận ra chuỗi có sáu đôi bazơ. Bằng cách dùng nhiều enzym hạn chế để phân tích một đoạn ADN đặc biệt nào đó thì có thể xác định bản đồ chi tiết của những vị trí bị chẻ bởi enzym hạn chế trong vùng. Một bản đồ như vậy có thể trải trên một vùng từ nhiều trăm đến hàng chục ngàn đôi bazơ ADN. Như sẽ mô tả ở dưới, những biến đổi trong các chuỗi của những vị trí bị chẻ tách có thể được sử dụng để phân tích những biến đổi bên trong bộ gen của người. Thêm nữa là tính đặc hiệu chuỗi của các endonucleaza hạn chế đã được dùng để phân tích những khác biệt trong chuỗi của một vị trí đặc biệt trong bộ gen người như là sẽ chứng minh dưới đây.

Kỹ thuật thấm Southern Nhiều phân tích bộ gen người gồm việc áp dụng đặc biệt kỹ thuật lai tạo ADN-ADN, kỹ thuật thấm do E.M Southern phát triển. Đối với phân tích lâm sàng thì *kỹ thuật thấm Southern* (hình 58-2) bắt đầu với việc phân lập ADN của bộ gen người từ các tế bào như bạch cầu ngoại vi hay tế bào trong nước ối. ADN gen có

Hình 58-1. Tính đặc hiệu trình tự ADN và hoạt tính nucleaza đối với ba endonucleaza hạn chế. Hae III cho một đầu tù (tức chặt cả hai chuỗi cùng một chỗ) trong khi những enzym kia cho những đầu đơn chuỗi (đầu nhọn)



trọng lượng phân tử lớn được tiêu bằng một enzym hạn chế để cho một loạt những mảnh có khả năng tái xuất. Những mảnh ADN ấy được tách bằng điện di trong gel agaroza. Sau điện di, ADN được chuyển từ gel sang màng gắn được ADN. Màng được xử lý để làm thoái hóa ADN rồi được nhúng ngâm vào một dung dịch có chứa một cái dò acid nucleic đơn tao phóng xạ. Cái dò đó sẽ hình thành một phức hợp acid nucleic tao kép tại những vị trí trên màng mà ở đó có mặt ADN tương ứng. Màng được rửa để loại chất phóng xạ không gắn và người ta phát hiện bằng phim tia X những vùng trên màng mà ở đó các chuỗi ADN tương ứng đã được gắn. Độ nhậy của kỹ thuật thấm Southern được hoàn tất bằng cách cắt ADN thành những mảnh nhỏ, chia các mảnh thành nhiều phần và áp dụng phương pháp phát hiện nhậy để nhặt ra những mảnh đặc hiệu (việc lai tạo acid nucleic). Nói chung thì kỹ thuật ấy cho phép phát hiện những mảnh ADN của gen biểu hiện cho một đơn gen hay là khoảng một phần một triệu trong bộ gen. Sức mạnh lâm sàng của kỹ thuật thấm Southern là ở khả năng cho phép phân tích một mẩu tí xíu của cấu trúc ban đầu của ADN gen người lấy từ một cá thể.

Một kỹ thuật tương tự xuất phát từ ARN để phân tích đã được gọi là *kỹ thuật thấm Northern* (ngược với Southern). Kỹ thuật này có thể xác định được sự có mặt hay vắng mặt cũng như kích thước của một ARNm đặc biệt nào đó. Thuật ngữ *kỹ thuật thấm Western* mô tả một thủ thuật cùng nguồn gốc dùng để phân tích các kháng nguyên protein. Các protein được tách ra bằng điện di rồi được chuyển sang một màng cứng theo thủ thuật thấm. Màng được phân tích bằng cách ủ với các kháng thể, tiếp theo bước thứ hai là phát hiện kháng thể liên kết bằng enzym hay phóng xạ. Như vậy kỹ thuật thấm Southern, Northern hay Western mỗi cái đều kết hợp một quá trình phân tách và một kỹ thuật phát hiện để cung cấp một kỹ thuật nhậy dùng trong phân tách ADN, ARN và protein theo thứ tự (bảng 58-1)

Bảng 58-1. Những thủ thuật thấm phân tích

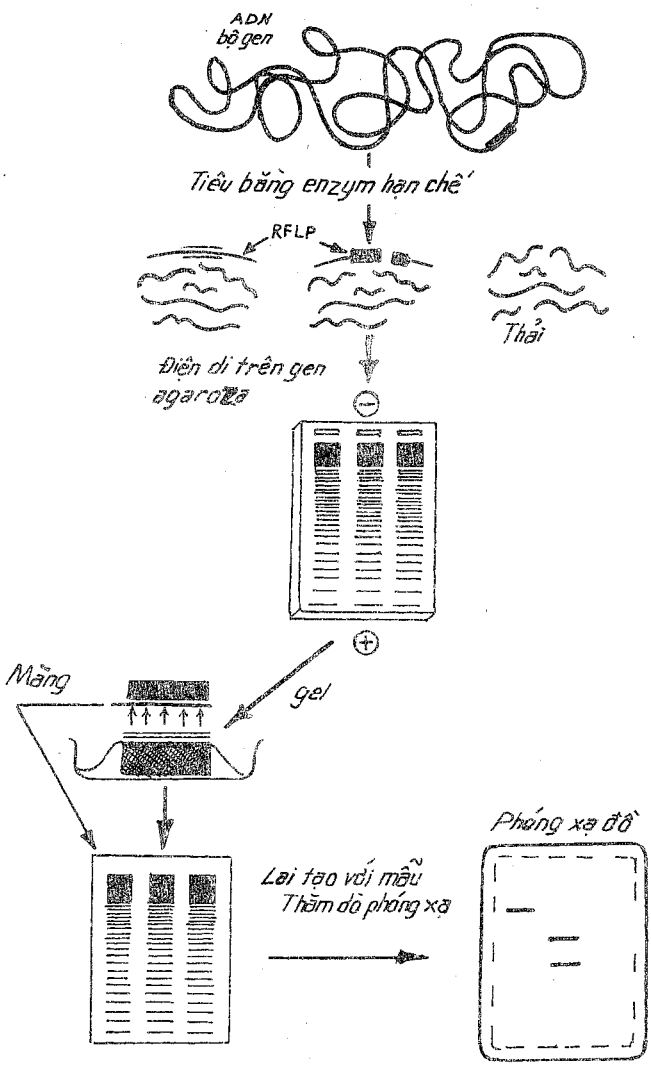
Kỹ thuật thấm	Chất phân tích	Quá trình tách	Phát hiện
Southern	ADN	Điện di	Lai acid nucleic
Northern	ARN	Điện di	Lai acid nucleic
Western	Protein	Điện di	Miễn dịch

Chiến lược minh họa để tạo clon ADN Những khía cạnh kỹ thuật của quá trình tạo clon ADN sẽ được mô tả ngắn gọn: về chi tiết xem Watson. Nhiều cố gắng ban đầu có kết quả để tạo clon những gen thuộc nhân bao gồm việc tinh khiết ARNm từ những mô mà ở đấy một sản phẩm của gen như globin, globulin miễn dịch và albumin được thấy rất nhiều. Men sao chép ngược được dùng để sao tao ADN thứ nhất bổ sung cho ARNm (ADNc). Men ADN polymeraza của E. coli mà ở đó các phân tử khảm được sửa chữa và được nối lại để cho những ADN plasmid tái tổ hợp có chứa ADNc lạ xen kẽ. Khi ấy việc phát triển và nhân lên của E.coli sẽ dẫn đến sự sản xuất một lượng không giới hạn của chuỗi ADN đã nói. Chiến lược chung đó để tạo clon các chuỗi ADNc cho đến nay vẫn có ích.

Những chiến lược thông dụng để tạo clon gen hay những chuỗi ADN thường dùng một số kết hợp những cách tiếp cận sau đây: có được những kháng thể chống một sản phẩm của gen; có được những dữ kiện về chuỗi acid amin đối với một sản phẩm gen; tính đặc hiệu cho việc lai tạo acid nucleic; sự hiểu biết về sinh học của một hệ thống biệt hóa; hoặc việc phân tích đối với một chức năng sinh học của sản phẩm gen đã tạo clon.

Việc tủa miễn dịch của các polisom bằng những kháng thể đối với một protein cho phép việc tinh khiết một phần ARNm đặc hiệu mà có thể được tạo clon như đã mô tả ở trên. Một chiến lược khác bao gồm việc chuẩn bị những kho ADNc từ các ARNm được phân lập từ những nguồn đặc hiệu như gan, não hoặc từ nguyên bào sợi người được

Hình 58-2. Phân tích thấm Southern ADN của hệ gen



nuôi cấy. Mỗi ARNm sẽ được đại diện xấp xỉ theo sự phong phú của nó theo mỗi mô. Sau quá trình tạo clon, những kho đó có thể được sàng lọc để nhận biết những chuỗi được biểu lộ trong mô thích ứng.

Đôi khi các đặc tính chức năng của một gen có thể làm dễ dàng cho việc tạo clon những chuỗi ADN. Những enzym được sản xuất có thể bổ sung cho những thiếu sót của vi khuẩn hoặc những sản phẩm của gen thuộc nhân chuẩn do vi khuẩn sản xuất có thể có những đặc tính sinh học thử được hay có thể nhận biết bằng những kháng thể đặc hiệu. Nếu có được những dữ liệu về chuỗi acid đối với một protein thì tính đặc hiệu của bộ mã gen cho phép dịch ngược chuỗi ấy thành chuỗi acid nucleic với một sai số hạn chế. Khi ấy có thể tổng hợp nhưng mẫu dò chứa ít nucleic đơn tạo và được dùng để sàng lọc các kho ADN đã được tạo clon bằng những kỹ thuật lai tạo để xác định chuỗi nào có thể mã cho protein (xem chương 57). Bằng cách sử dụng những chiến lược khác nhau người ta đã tạo clon được hơn 300 gen động vật có vú. Việc phân lập một gen đã tạo

clon ở những loài động vật có vú khác thường cũng đủ để phân lập gen tương ứng ở người bằng cách dùng clon không phải của người như là cái mẫu dò để sàng lọc ADNc người và kho ADN nằng cách dùng những kỹ thuật lai tạo acid nucleic.

Việc xây dựng những kho ADN tái tổ hợp là phần chủ chốt của các chiến lược phân tích ADN tái tổ hợp của sinh học người, và nay đã có được những kho ADNc từ phần lớn mô cuả người. Việc xây dựng những kho ADN của bộ gen được tiến hành để hoàn tất một loạt những clon mà sẽ bao gồm mọi chuỗi ở người bất kể biểu lộ của chúng. Thường những kho đó được xây dựng bằng cách tiêu với men hạn chế toàn bộ ADN của bộ gen người rồi tiếp đó là gen chúng vào trong những vectơ ADN tái tổ hợp tương ứng. Những kho ADN của bộ gen cũng đã được chuẩn bị từ những thể nhiễm sắc riêng biệt đã được tách bằng máy tách huỳnh quang trước khi tạo clon.

Để phân tích chi tiết hơn những gen hay ADN, những mảnh ADN đã được clon hóa có thể được xếp thành chuỗi để xác định cấu trúc nucleotid của chúng. Bằng những phương pháp ấy người ta đã xác định được chuỗi bình thường và chuỗi biến dị của nhiều gen ở người.

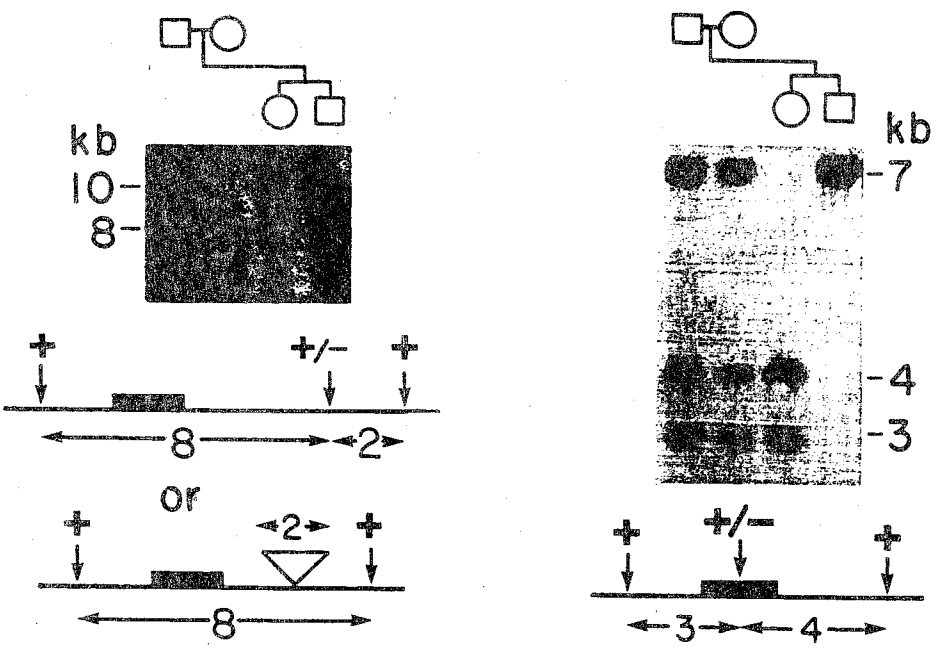
BẢN ĐỒ RFLP (tính đa dạng chiều dài những mảnh hạn chế) **CỦA BỘ GEN** Năm 1978, Kan và Dozy đã chứng minh sự thay đổi trong cỡ khổ của những mảnh thu được sau khi tiêu ADN người bình thường bằng các men endonucleaza hạn chế. Những khác biệt ấy là do những tính đa dạng về chuỗi ADN đã bàn luận ở trên. Việc tiêu bằng men hạn chế và việc phân tích bằng kỹ thuật thấm Southern đã làm có thể nhận biết các mảnh đa dạng ấy và sử dụng chúng như là những cái đánh dấu đối với những vị trí đặc hiệu bên trong bộ gen. Nếu một trong những đôi bazơ trong chuỗi nhận biết đối với một enzym hạn chế mà thay đổi giữa những bản sao riêng lẻ của bộ gen, hoặc nếu có sự thay đổi chiều dài trong ADN thì sẽ có thay đổi trong cỡ khổ của những mảnh ADN tạo ra bởi sự tiêu bằng men hạn chế. Khi cái mẫu dò trong phân tích bằng thấm Southern chỉ nhận biết một chuỗi ADN thì mẫu hình của các mảnh kết quả là đơn giản.

Tính đa dạng về chiều dài mảnh hạn chế phản ánh tính đa dạng của ADN và được di truyền theo nguyên lý Mendel. Các RFLP điển hình được trình bày trong hình 58-3. Những vị trí có tính đa dạng cao xảy ra khi một chuỗi được lặp lại nối nhau một số lần không nhất định để cho một biến đổi lớn về chiều dài tại vị trí ấy. Dù mỗi enzym hạn chế chỉ phát hiện được một phần cuả sự thay đổi nucleotid, một số lượng lớn các enzym hạn chế đã có và quy mô của tính không thuần nhất gen học cho phép phát hiện những số lượng hầu như không giới hạn các RFLP.

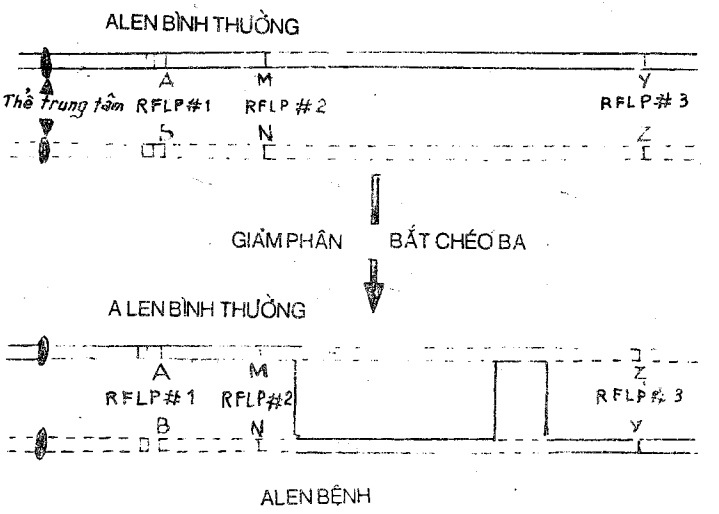
Khả năng phân tích cấu trúc tiên phát của ADN trong những mẫu lâm sàng và do có những cái đánh dấu gen dưới dạng các RFLP nên đã có thể tạo ra một bản đồ gen chi tiết của người. Nhiều RFLP phát hiện được ở một vùng hẹp có thể liên kết với nhau mà hình thành một dãy hay một haplotyp của những cái đánh dấu ADN cụm lại chặt chẽ làm tăng cường khả năng thông tin của những cuộc phân tích như thế (xem Những rối loạn các gen globin, ở dưới). Những haplotyp như vậy tương đương với sự xác định những mẫu tí xíu của cái *"số dãy"* duy nhất trong mỗi bản sao của bộ gen. Cũng có thể chứng minh sự liên kết của RFLP với các gen trong bệnh ở người. Trong các trường hợp bệnh Huntington, bệnh xơ nang và bệnh đa nang thận ở người lớn, việc có những RFLP làm cho có thể thu được những cái đánh dấu ADN đã tạo clon ngay gần những gen bệnh trước khi nhận biết ra được gen đột biến hay alen bình thường của nó. "Bước đi nhiễm sắc thể" (tạo clon những mảnh ADN trực tiếp ngay cạnh sườn) qua những quãng ngắn là có thể được và người ta đã gợi ý những chiến lược cho phép nhảy những đoạn dài hơn đối với ADN kề bên. Đôi khi có thể tạo clon với gen gây bất kỳ một rối loạn theo Mendel nào. Một bản đồ chi tiết gen của người cũng làm cho có thể phân tích vai trò của những địa điểm riêng biệt trong các bệnh có nguyên nhân đa gen hay đa yếu tố. Không được nhầm lẫn RFLP với những gen biến dị gây nên bệnh phần lớn bao giờ cũng quá hiếm để có thể sắp xếp như là những dạng đa hình và chỉ hãn hữu mới phát hiện trực tiếp bằng các enzym hạn chế.

Liên kết gen và mất cân bằng liên kết Những khái niệm chung về tái tổ hợp và liên kết gen đã được bàn luận ở chương 57. Đối với những gen thường, mỗi cá thể mới đã thừa hưởng một bản sao của mỗi nhiễm sắc thể từ mỗi bố mẹ. Mỗi nhiễm sắc thể là một bức khảm độc nhất của những chuỗi ADN đa dạng thu được từ quá trình bắt chéo giữa các nhiễm sắc thể ông bà qua quá trình tái tổ hợp giảm phân (hình 58-4).

Các gen ở những nhiễm sắc thể khác nhau được di truyền độc lập, nhưng các gen sát nhau trên cùng một nhiễm sắc thể thì được di truyền cùng với nhau trừ khi sự bắt chéo trong giảm phân xảy ra giữa hai gen. Những gen cách xa nhau trên cùng một nhiễm sắc thể thì được di truyền như thể là ở trên những nhiễm sắc thể khác nhau bởi vì có rất nhiều khả năng có bắt chéo trong giảm phân giữa hai địa điểm xa nhau. Khoảng cách gen được biểu thị bằng centimorgan (cM) và là thước đo khả năng có thể có bắt chéo giữa hai địa điểm. Sự liên quan lâm sàng thường gặp là liệu gen bệnh hay gen bình thường sẽ được truyền từ một cá thể sang thế hệ sau. Điều đó đúng cho chẩn đoán trước sinh, cho chẩn đoán trước khi có triệu chứng và cho việc phát hiện dị hợp tử. Nếu một gen biến dị đang được nói tới có thể được phát hiện trực tiếp bằng phân tích ADN, thì cần quan tâm đến sự liên kết gen. Dẫu sao việc chẩn đoán thường dựa trên sự thay đổi gen gần địa điểm bệnh đối với chẩn đoán lâm sàng. Nói một cách thông thường thì cái đó thường có nghĩa là sử dụng một RFLP như là một dấu ấn gen kề



Hình 58-3 *Các ví dụ về những tính đa dạng chiều dài của mảnh hạn chế (RFLP) ở ADN người. Những đoạn đấy là những mảnh ADN dùng như là mẫu dò. Bố mẹ là đồng hợp tử và con cái là dị hợp tử trong ảnh bên trái, trong khi ở ảnh bên phải thì bố mẹ là dị hợp tử và con cái là đồng hợp tử. Ký hiệu bên trên mũi tên chỉ là có bị cắt (+) hay không bị cắt (-) bởi men endonucleaza hạn chế. Những con số chỉ chiều dài ADN bằng kilobazo.*

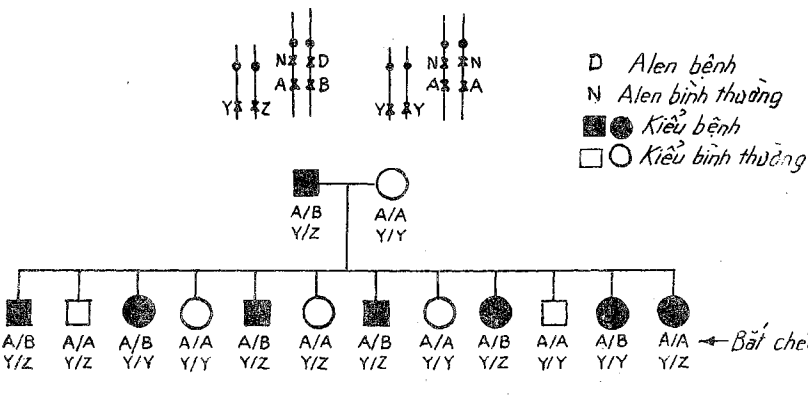


Hình 58-4. Họa đồ hai nhiễm sắc thể (một gạch thẳng, một gạch chấm từ một cá thể trước (bên trên) và sau (bên dưới) bắt chéo giảm phân. Đối với địa điểm bệnh cá thể là dị hợp tử với alen bình thường (vuông đậm) và alen bệnh (vuông trống và với ba RFLP với alen A/B, M/N, và Y/Z. Xem bàn luận trong bài.

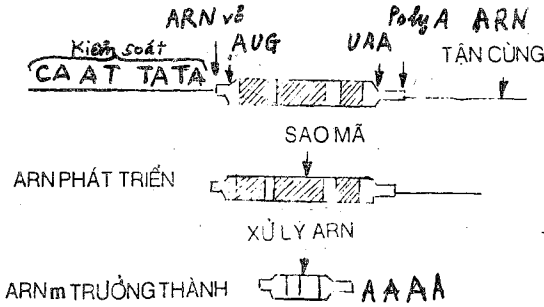
bên. Nếu có thể có gen bệnh đa clon hóa như là cái mẫu dò thì khả năng có bắt chéo giữa gen bệnh và một RFLP kế bên là không đáng kể (RFLP 1, hình 58-4). Nếu không có được gen bệnh đa clon hóa thì cũng có thể dùng một mảnh ADN khác đã clon hóa gần gen bệnh. Trong thí dụ ấy thì có thể có một sự bắt chéo bất thường giữa điểm bệnh và RFLP (RFLP 2, hình 58-4). Những RFLP khác có thể ở xa địa điểm bệnh đến mức không chứng minh được một sự liên kết chức năng nào (RFLP 3, hình 58-4). Thường trung bình có 30 đến 35 bắt chéo trong giảm phân ở đàn ông và ở phụ nữ có thể tới gấp đôi. Tần suất của sự bắt chéo trong giảm phân không đồng đều trong suốt chiều dài của các nhiễm sắc thể.

Đối với việc phân tích liên kết trong lâm sàng thì điều cốt yếu là phải có một cái đánh dấu gen bệnh cho thông tin. Điều đó có nghĩa là cá thể dị hợp tử với địa điểm bệnh thì cũng phải dị hợp tử với cái đánh dấu gen kề bên. Phần lớn những phân tích đều có thể làm cho có nhiều thông tin bởi vì luôn có RFLP và bởi vì thông thường có thể xác định những tính đa dạng có ích ở những vị trí quan trọng. Một yêu cầu thứ hai là cần phải biết *pha* giữa hai địa điểm trong phân tích gen. Nếu RFLP cho một mảnh ADN 10kb và một mảnh ADN 5kb, thì cần thiết phải biết là liệu gen bệnh sẽ liên kết với mảnh 10kb và gen thông thường với mảnh 5kb hay ngược lại. Với sự hiểu biết pha như vậy thì việc phân tích xem là mảnh có cỡ nào được di truyền, sẽ cho ta biết là gen bệnh hay gen lành đã được truyền. Độ chính xác của những dự báo như thế phụ thuộc vào sự gần gũi của hai địa điểm gen và khả năng bắt chéo. Việc xác định pha thường dựa trên sự xuất hiện trước đó của bệnh nên trong một gia đình hoặc sự sử dụng những thử nghiệm sinh học để xác định kiểu hình hay kiểu gen. Ở dưới sẽ được trình bày những thí dụ về việc phân tích RFLP trong điều kiện lâm sàng.

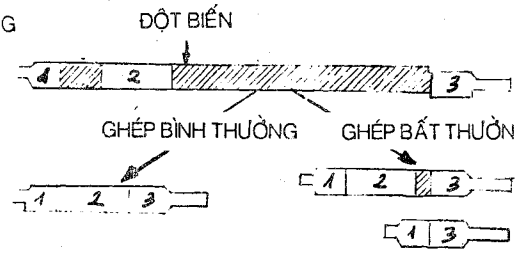
Mất cân bằng liên kết là nói về sự việc là một số gen cùng xuất hiện trong những quần thể thuần nhất với tần suất cao hơn là có thể được giải thích bằng ngẫu nhiên. Bất kỳ một biến dị nào ở một vị trí đặc hiệu phải xảy ra trên một nhiễm sắc thể của một kiểu gen đặc biệt và gần những vị trí đa dạng sẵn có. Nếu không một bắt chéo nào xảy ra thì sau một ít thế hệ, tất cả những nhiễm sắc thể con có chứa gen biến dị sẽ cũng chứa cùng những chuỗi ADN nằm ngay cạnh. Nếu chỉ một số ít bắt chéo xảy ra thôi thì phạm vi của kết hợp giữa những láng giềng sát nhau sẽ bị gián đoạn một phần. Tình trạng mất cân bằng liên kết mô tả sự kiện hai tính trạng liên kết chặt chẽ có khuynh hướng cùng xuất hiện với tần suất cao hơn tần suất dự báo chung của chúng trong quần thể gen khi mỗi tính trạng được phân bố ngẫu nhiên (tức là cân bằng). Các mẫu hình kết



Hình 58-5. Ví dụ về tìm liên kết của các cái đánh dấu ADN với một bệnh nhiễm sắc thể thân trội. A và B là những alen đánh dấu ADN ở một bên. Và Y và Z là alen ở phía bên kia. Hai chuỗi nhiễm sắc thể được minh họa cho mỗi bố mẹ. Haplotyp B và alen bệnh được cùng di truyền từ bố trừ ở đứa con cuối cùng có xảy ra bắt chéo và haplotyp A được di truyền cùng với alen bệnh.



Hình 58-6. Một gen điển hình mã cho một sản phẩm protein. Các trình tự bao gồm ARNm trưởng thành (exon) được biểu thị như những ô trống với phần hẹp cho các trình tự không dịch. Những ô gạch chéo là intron (trình tự xen kẽ)



Hình 58-7. Một biến dị ghép ở gen beta-globin. Exon được đánh số còn intron thì gạch chéo. Một biến dị tại nucleotid đầu ở intron thứ hai gây nên sự hình thành hai sản phẩm ARNm bất thường (bên phải)

hợp phản ánh lịch sử những sự bắt chéo giữa những địa điểm gen rất sát nhau. Vì thế một haplotyp RFLP riêng biệt thường có thể được di truyền cùng với một gen bệnh.

Mất cân bằng liên kết đã được chứng minh với RFLP đầu tiên mà Kun và cộng sự đã mô tả nằm gần địa địa điểm của bêta-globin. Enzym HpaI cho những mảnh 13-kb, 7,6-kb hay 7-kb của gen bêta-globin, căn cứ vào một tính đa dạng tại vùng sườn 3' của gen. Người ta hay thấy biến dị tế bào lưỡi liềm với biến thể 13-kb ở một số dân tộc Tây phi và Địa Trung Hải. Mất cân bằng liên kết ảnh hưởng đến phân tích lâm sàng theo hai cách chính. Thứ nhất khi phát triển một haplotyp đối với RFLP kề liền thì mất cân bằng liên kết rộng là thông thường, nên chỉ thấy được một phần của tất cả những haplotyp có thể có (các kết hợp RFLP). Thứ hai là tình trạng mất cân bằng mạnh mẽ bất thường giữa một haplotyp RFLP và một alen bệnh có thể có một giá trị chẩn đoán như sẽ bàn luận ở dưới về thiếu năng alpha$_1$ antitrypsin.

Tìm ra một cái đánh dấu ADN gần một gen bệnh Sự phát triển một bản đồ chi tiết gen người dựa trên những cái đánh dấu ADN làm cho có thể tìm ra những liên kết gen đối với mọi rối loạn kiểu Mendel quan trọng thường gặp. Hình 58-5 mô tả việc phân tích về liên kết với một bệnh nhiễm sắc thể thường bằng cách dùng cái đánh dấu ADN chọn ngẫu nhiên, một trong hai cái có alen A và B và nằm gần gen bệnh trên cùng một thể nhiễm sắc, và cái kia có alen Y và Z nằm trên một thể nhiễm sắc khác. Việc xem xét kỹ những giữ kiện gia đình gợi

thấy sự liên kết của cái đánh dấu có alen A và B với địa điểm bệnh, và việc phân tích những số liệu đầy đủ về phả hệ có thể cung cấp một bằng chứng cuối cùng rằng cái đánh dấu đa dạng ADN ở gần, một gen bệnh.

Có thể dùng tần suất bắt chéo để đánh giá khoảng cách gen giữa hai cái đánh dấu. Bất kỳ clon ADN nào cũng có thể đồ hóa tại một thể nhiễm sắc. Chiến lược ấy được dùng để nhận biết một đoạn ADN vô danh (ngẫu nhiên) liên kết với địa điểm của múa vờn Huntington ở khoảng cách từ 3 đến 5 cM trên cánh ngắn của thể nhiễm sắc 4. Cũng như vậy, một vùng ADN rất đa dạng gần cụm alpha-globin có liên kết với địa điểm bệnh thận đa nang người lớn trên thể nhiễm sắc 16. Những cố gắng tương tự cũng có thể áp dụng đối với những bệnh nhiễm sắc thể tự thân lặn, ví dụ gen bệnh xơ nang đã được đồ hóa trên thể nhiễm sắc 7 bằng cách dùng chiến lược ấy.

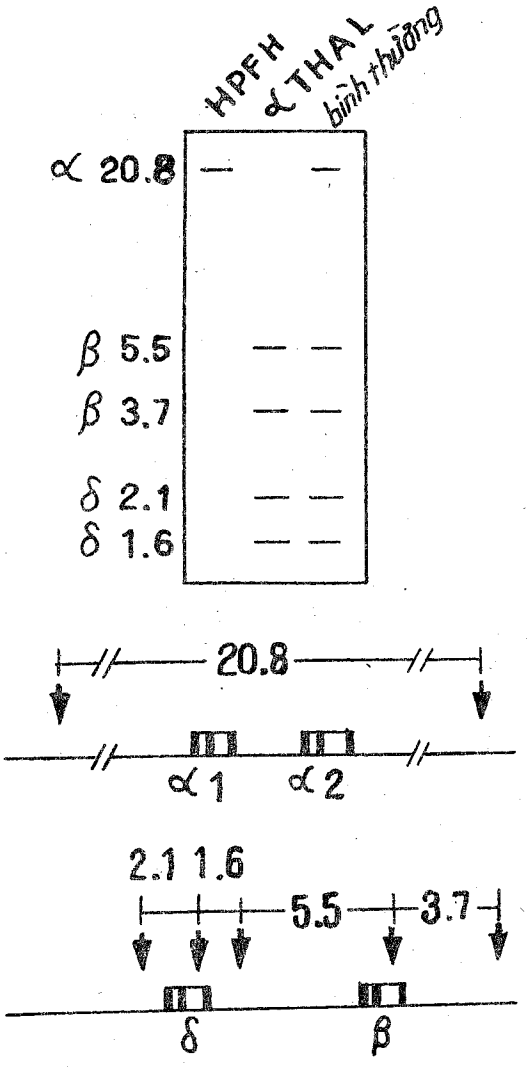
CÁCH NHÌN THÔNG THƯỜNG ĐỐI VỚI MỘT GEN ĐIỂN HÌNH Một gen điển hình sản xuất ra một ARNm, cái này được dịch ra thành một protein (hình 58-6) (xem cả thêm chương 57). Đầu tận cùng của gen mà việc sao chép (tổng hợp ARN) bắt nguồn thì được gọi là đầu tận cùng 5', tương đối với hướng của ARNm. Vị trí mà sự sao chép bắt đầu thì được gọi là vị trí Cap. Ít nhất một số những chuỗi ADN cần cho việc khởi phát và điều hòa sao chép, được khu trú ở phía trên vùng ấy (nghịch với chiều sao chép, về phía tay trái trong hình 58-6). Nhiều vùng ở phía bên trên có chứa các chuỗi được gọi là các hộp TATA và CAAT , có liên quan đến sự khởi phát và kiểm soát quá trình sao chép. Những chuỗi quan trọng cho việc điều hòa gen cũng có thể thấy ngay cả bên trên và bên dưới vị trí Cap. Những đoạn của chuỗi ADN được giữ lại trong ARNm trưởng thành đã xử lý, được gọi là exon. Những exon này được phân cách bởi những đoạn gọi là những chuỗi xen kẽ hay là intron, đó là những đoạn thoạt tiên đã được sao chép thành ARN nhưng rồi bị cắt bỏ trong quá trình hình thành ARNm trưởng thành; nghĩa là bản dịch ban đầu có chứa một bản sao ARN của cả intron lẫn exon trong khi ARN trưởng thành chỉ chứa những bản sao exon thôi. Trong ARNm trưởng thành cũng có những chuỗi ARN không được dịch và thấy ở phía trước codon khởi phát protein (AUG) và phía dưới codon kết thúc (UAA , UAG hay UGA). Sự sao chép tiến hành bên ngoài đường kết thúc của ARNm trưởng thành. Bản sao ARN ban đầu được xử lý bằng sự chẻ bởi nucleaza tại vị trí nhận diện poly-A và bằng việc cộng tiếp thêm những nucleotid A (adenin) vào đầu tận cùng 3' của ARNm.

Người ta biết nhiều týp biến dị. Gen có thể hoàn toàn bị loại bỏ. gen có thể được sắp xếp lại do loại bỏ một phần, do xen kẽ hay đảo lộn những đoạn có ý nghĩa. Những thay đổi đơn bazơ trong vùng mã, sinh ra những codon sai nghĩa hay vô nghĩa; đó gây nên sự thay thế acid amin hay gây kết thúc sớm của mạch. Những biến dị ở các codon khởi phát hay kết thúc cũng có thể gây bệnh. Hơn nữa biến dị có thể tạo ra những bất thường trong nối ghép ARNm bằng cách thay đổi những trình tự duy trì ở chỗ tiếp giáp intron và exon. Những bất thường về ghép nối ấy thường sinh ra những ARNm không cho một sản phẩm có chức năng (hình 58-7). Những biến dị cũng có thể xảy ra trong vùng làm nhiệm vụ kiểm soát và trong tín hiệu polyadenyl hóa. Thêm vào đó, những bệnh do biến dị có thể xảy ra ở những phần của bộ gen không mã cho protein, mặc dù có ít thí dụ về những trường hợp như vậy. Tính chất nhiều vẻ của các đột biến có nghĩa là việc phát hiện ra những gen đột biến ở mức ADN có thể rất phức tạp.

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG CỦA CHẨN ĐOÁN PHÂN TỬ

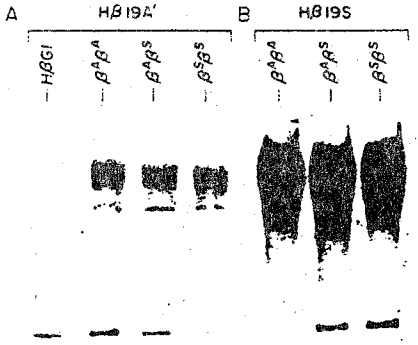
NHỮNG RỐI LOẠN GEN GLOBIN Nghiên cứu các biến dị ấy đã cho những kinh nghiệm rộng lớn nhất trong phân tích phân tử của bệnh gồm những bất thường của mạch globin và những hiểu biết sâu sắc được áp dụng cho những gen khác. Đối với những thiếu sót lớn các phần chủ yếu của chùm mạch globin, thì kỹ thuật thấm Southern có thể chứng minh sự có mặt của một sai sót đồng hợp tử (hình 58-8). Sự loại bỏ gen là một nguyên nhân thông thường của bệnh alpha thalassemia và việc chẩn đoán sai của những sai sót ấy không phức tạp, bằng cách dùng những mẫu dò ADNc hay ADN của bộ gen. Việc xác định những loại bỏ dị hợp tử đòi hỏi hoặc lượng hóa cẩn thận hoặc chứng minh có những mảnh nối bất thường từ vị trí bị loại bỏ. Những loại bỏ lớn là nguyên nhân ít thấy hơn của các biến dị trong chùm beta-globin, nhưng những loại bỏ như vậy có thể được chứng minh trong bệnh tồn lưu di truyền huyết sắc tố bào thai (hình 58-8) và trong một số thể delta-beta thalassemia.

Hình 58-8. Đồ họa phân tích thấm Southern các g en globin người. Bên trên: ADN được phân lập từ cá thể bình thường và từ những người bệnh bị chứng di truyền huyết sắc tố bào thai đồng hợp tử kéo dài hoặc bị thalassemia đồng hợp tử. ADN được tiêu bằng enzym Eco RI. Một mẫu dò ADN hỗn hợp được chuẩn bị bằng tái sao ngược từ ARNm globin hồng cầu lưới. Bên dưới, mũi tên chỉ chỗ Eco RI cắt trong các vùng globin và beta và các con số chỉ cỡ khổ mảnh ADN bằng kilobazơ (theo Y.kan, AM dozy. Froc. Natl. Acad. Sci: USA 75:5631, 1978).

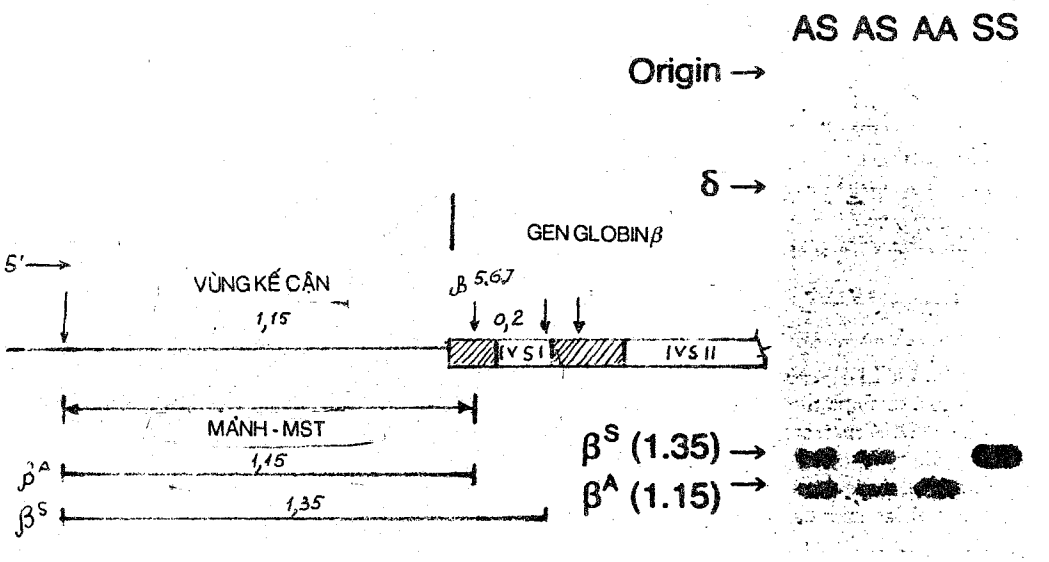


So sánh mà nói thì phần lớn những thay đổi đơn nucleotid trong bộ gen không thể dễ dàng chứng minh bằng kỹ thuật thấm Southern. Phương pháp đầu tiên chẩn đoán phân tử của bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm bao gồm việc sử dụng RFLP đã nói ở trên nằm kề bên tận cùng 3' của gen beta-globin. Loại phân tích ấy chỉ có hiệu quả trong một số gia đình và không phải bao giờ cũng suy ra pha một cách chắc chắn (xem trên và "Những rối loạn nhiễm sắc thể tự thân lặn" ở dưới). Một biện pháp khác đã được phát triển để chứng minh trực tiếp biến dị lưỡi liềm là dùng biến thể của kỹ thuật thấm Southern trong đó cái mẫu dò lai hóa là một đơn nucleotid lisonucleotid tổng hợp có 19 bazơ, biểu hiện một sự phù hợp hoàn hảo cả với chuỗi βS hoặc βA (hình 58-9). Phương pháp nucleotid đơn có thể có hiệu quả trong những trường hợp khác trong đó một biến dị riêng biệt giải thích cho tỷ lệ bệnh trong quần chúng, nhưng cũng có hai bất lợi: một là phần lớn những bệnh gen là dị hợp tử ở mức phân tử, và đòi hỏi phải có những nucleotid đơn đặc hiệu cho mỗi một biến dị; hai là kỹ thuật quá phức tạp nên hạn chế việc áp dụng rộng rãi.

Hình 58-9. Phân tích thấm Southern sử dụng những mẫu dò nucleotid đơn để chẩn đoán bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm. Những mẫu dò có 19 bazơ là Hb19A cho trình tự bình thường và Hb19S cho gen bệnh. Kiểu gen của cá thể được ghi bên trên mỗi dải và ADN được tiêu bằng enzym hạn chế. HbG1 biểu thị gen ADN globin bình thường đã được tạo clon. Phần trên của dải là chỗ co lại tạo không đặc hiệu (Theo BJ. Conner và c/s, Proc Natl Acad Sci USA 80:278, 1983

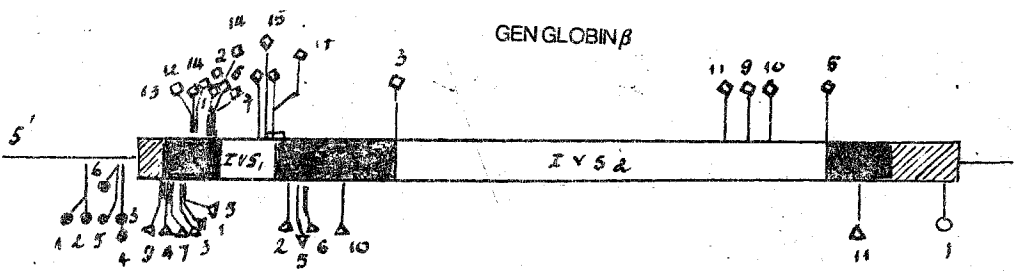


Hình 58-10. Phân tích thấm Southern để chẩn đoán trực tiếp biến dị globin hồng cầu hình liềm. Mũi tên chỉ các vị trí chứa Mst II bao gồm cả một cái tương ứng với các vị trí acid amin 5,6 và 7. Mảnh Mst II 1,15 kb là mẫu dò; xem trong bài. (Theo JC Chang, YW Kan, N Eng. J.Med.307:30,1982)

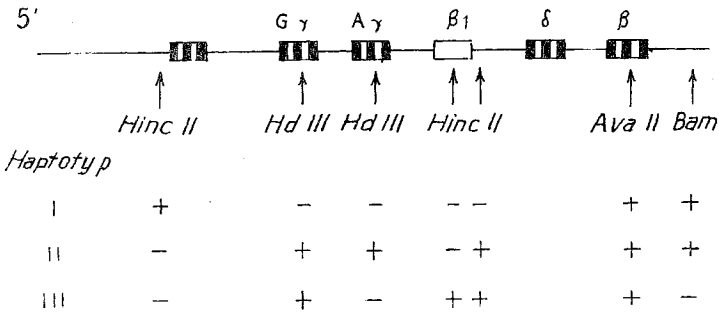


Một cách khác để phát hiện trực tiếp biến dạng hồng cầu liềm cho phép tránh những khó khăn kỹ thuật ấy. Một đoạn chuỗi nucleotid trong gen βA là 5'-CCTGAGG-3' và chuỗi tương ứng trong gen lưỡi liềm là 5'-CCTGTGG-3'. Sự thay đổi GAG thành GTG đã gây nên sự thay thế valin bằng acid glutamic. Enzym hạn chế Mst II cắt chuỗi 5'CCTNAGG -3' và như thế sẽ cắt chuỗi βA chứ không phải βS ở vị trí ấy (hình 58-10A). Việc tiêu ADN của bộ gen bằng enzym Mst II cho một mảnh 1,15kb đối với gen bình thường và một mảnh 1,35kb đối với gen βS. Nếu sử dụng Mst II và mảnh beta-globin thích hợp như là mẫu dò ADN thì phân tích bằng thấm Southern sẽ cho phép xác định những kiểu gen AS, AA và SS (hình 58-10B). Đó là phương pháp tốt nhất để chẩn đoán trước khi sinh bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm nhưng không áp dụng được cho phần lớn những bệnh khác. Thật vậy, ít thấy một biến dị vừa gây bệnh lại vừa thông thường đủ để gây RFLP.

Tính hỗn tạp phân tử trong beta-thalassemia minh họa phần lớn của công việc phải làm khi áp dụng



Hình 58-11. Định vị biến dị gây nên bệnh thalassemia beta. Ký hiệu là như sau: ( ) thay đổi cơ cấu hay biến dị vô nghĩa; ( ) biến dị ghép bệnh ARN; ( ) biến dị sao chép; ( ) biến dị chế ARN (theo SE Antonarakis và c/s, Hum. Genet.69:1.1986)



Hình 58-12. Các ví dụ về haplotyp RFLP ở cụm beta-globin, các mũi tên chỉ RFLP chỉ diễn đạt có ba trong nhiều haplotyp có thể có; (+) chỉ dẫn sự chẻ bổ bởi enzym hạn chế và (-) không có chẻ bổ (theo SH Orkin và c/s Nature 296:627, 1982)

phân tích ADN để chẩn đoán gen. Những thay đổi nhỏ, đầu tiên là những thay đổi đơn nucleotid gây ra việc kết thúc sớm mạch và những nhiễu loạn ghép nối, là thông thường trong những alen thalassemia. Những biến dị liên quan đến các vùng điều hòa phía bên trên 5' hay tín hiệu polyadenyl hóa cũng gây nên bệnh thalassemia. Thật vậy người ta đã biết đến 17 biến dị nối ghép khác nhau, 10 biến dị dịch chuyển khung hoặc vô nghĩa khác nhau và 6 biến dị sao chép khung đối với gen beta-globin (hình 58-11)

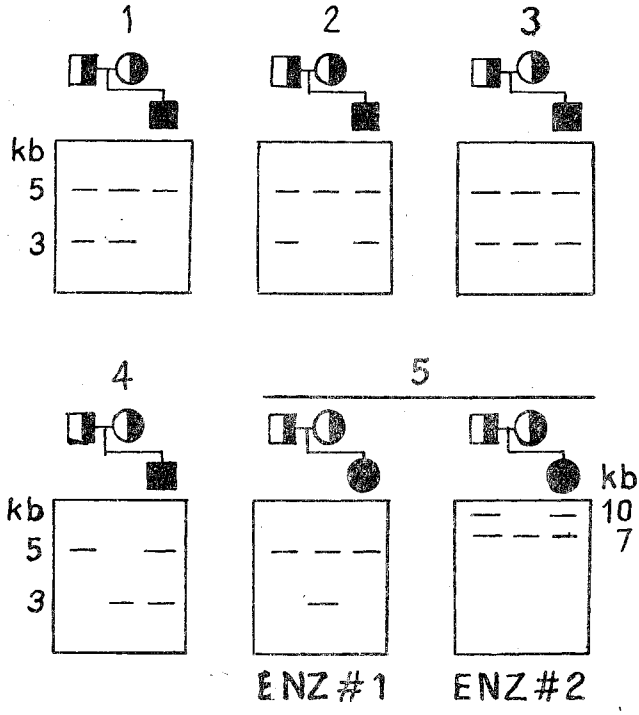
Một cách tiếp cận để chẩn đoán gen của bệnh beta-thalassemia gồm đủ cả việc phân tích những RFLP trong cụm beta-globin. Những thay đổi như thế có thể tập trung vào trong một haplotyp cho mỗi nhiễm sắc thể (hình 58-12)

Cứ cho rằng việc phân tích haplotyp cung cấp nhiều tin tức thì việc chẩn đoán trước sinh có thể được thực hiện trong những trường hợp mà trước đó đã có một đứa trẻ mang bệnh. Nói chung mỗi biến dị có thể kết hợp với một haplotyp riêng biệt, và xảy ra trong một phân bố địa dư hạn chế. Ở những quần thể cô lập, phân tích huyết học để phát hiện dị hợp tử và phân tích haplotyp có thể nhận ra những người mang bệnh và thiết lập được một pha gen coi như là để sàng lọc dị hợp tử và để phòng bệnh thalassemia. Việc phân tích như vậy trở nên phức tạp hơn bởi sự hòa trộn những biến dị thalassemia khác nhau, do hậu quả của những di chuyển dân cư. Ví dụ trong những quần thể Hylạp và Ý ở tại Bắc Mỹ khó có thể làm việc chẩn đoán trước khi sinh bằng cách dùng phân tích haplotyp nếu một cặp vợ chồng trước đó chưa có một đứa con nào mắc bệnh để thiết lập pha. Chứng minh trực tiếp những gen biến dị bằng cách dùng những mẫu dò nucleotid đơn, những cách tiêu bằng enzym hạn chế để chẩn đoán, hay bằng một số phương pháp khác, có lợi điểm hơn khi mà những yêu cầu về cái đánh dấu thông tin và về việc xác định pha đã được loại bỏ. Dẫu sao, do tính không thuần nhất của những sai sót phân tử, cho nên mỗi gia đình tương ứng với một phương án chẩn đoán cụ thể. Việc so sánh bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm mà ở đó chỉ có mỗi một biến dị để giải thích mọi thứ của kiểu hình một bệnh riêng biệt, với bệnh thalassemia trong đó tính không thuần nhất phân tử cực đoan liên quan đến việc sinh ra một kiểu hình riêng biệt, đã cung cấp những bài học quan trọng cho việc nghiên cứu những địa điểm khác.

NHỮNG RỐI LOẠN ĐƠN GEN KHÁC Thuật ngữ tính trội thể nhiễm sắc tự thân mô tả một chứng bệnh trong đó những cá thể dị hợp tử có một kiểu hình bệnh rõ ràng đối với những rối loạn lặn nhiễm sắc thể tự thân, những cá thể dị hợp tử vẫn khỏe mạnh mà chỉ những cá thể đồng hợp tử hay dị hợp tử đa hợp mới có kiểu hình bệnh (xem chương 57) Những phân biệt đó vẫn quan trọng khi xem xét việc chẩn đoán phân tử những rối loạn đơn gen.

Những rối loạn thể nhiễm sắc tự thân lặn Việc phân tích ADN những tế bào phôi đôi khi cung cấp một cơ hội cho việc chẩn đoán trước sinh những rối loạn thể nhiễm sắc lặn như bệnh thiếu hụt alpha1-antitrypsin, phenylketon niệu (phenylketon) và xơ nang. Mặc dù những bệnh ấy tiêu biểu cho một loạt gánh nặng bệnh tật và dù ít đôi vợ chồng có nguy cơ, muốn hay không muốn chọn việc chẩn đoán trước sinh, những bệnh ấy vẫn minh họa những nguyên lý liên quan đến những rối loạn thể nhiễm sắc thân lặn. Giả định về một loạt gia đình bị phenylketon niệu được minh họa trong hình 58-3.

Phenylalanin hydroxylaza là enzym thiếu trong phenylketon và ít nhất phát hiện được tám RFLP bằng cách sử dụng ADNc đã tạo clon đối với gen.

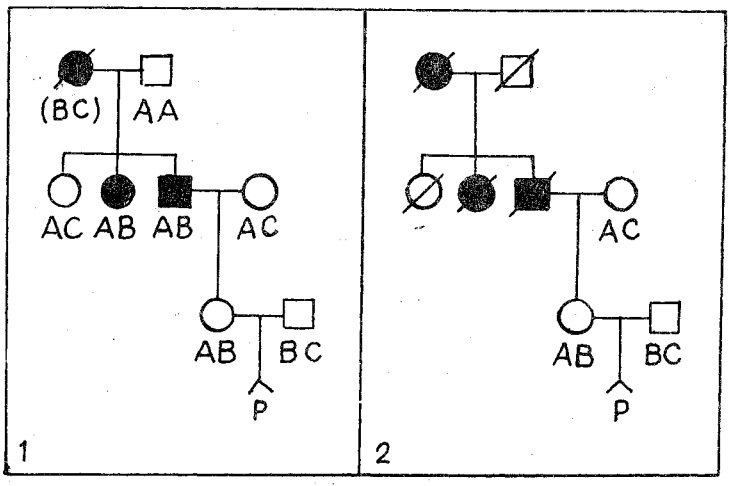


Hình 58-13. Những gia đình giả định có một đứa trẻ bị mắc phenylketon niệu. các thí dụ đơn giản nhưng thực tế về phân tích thấm Southern bằng cách dùng ADNc của phenylalanin hydroxylaza như là một mẫu dò. Các gia đình được đánh số bên trên và cỡ khổ những mảnh hạn chế được ghi bằng kilobase xem trong bài.

Mỗi gia đình được mô tả có một đứa con bị phenylketon niệu. Đối với gia đình một, việc phân tích là có giá trị thông tin và có thể suy ra pha: cả hai bố mẹ đều là dị hợp tử cho một RFLP, và đứa con bị bệnh đầu tiên cho thấy là mảnh 5kb nằm cùng với gen bệnh ở cả cha lẫn mẹ. Đối với gia đình hai, việc phân tích chỉ có giá trị thông tin ở người bố. Đối với gia đình ba, cả bố mẹ đều dị hợp tử với RFLP, nhưng không xác định được pha một cách thích hợp và việc phân tích chỉ có giá trị thông tin một phần. Đối với gia đình bốn, việc phân tích không có giá trị thông tin mới bởi vì cả hai bố mẹ đều đồng hợp tử ở vị trí RFLP. Đối với gia đình năm, toàn bộ thông tin có thể thu được bằng cách sử dụng hai RFLP bởi vì người cha có giá trị thông tin với một phân tích và người mẹ có giá trị thông tin với phân tích kia. Vì hơn một RFLP có giá trị thông tin tiềm năng nên phần lớn các gia đình là hoàn toàn có giá trị thông tin và có thể cung cấp chẩn đoán trước khi sinh cho đa số gia đình trước đó có một đứa con bị bệnh. Phân tích ADN cũng có thể phát hiện những người thân thích dị hợp tử như cô chú và con cái trong gia đình có đứa con mắc bệnh.

Trong trường hợp thiếu hụt alpha1-antitrypsin chẩn đoán kiểu gen chính xác và việc phát hiện dị hợp tử có thể làm được sau khi sinh bằng điện di protein. Một số nhỏ biến dị, đầu tiên là alen Z một thay đổi đơn nucleotid gây nên việc thay thế một acid amin), giải thích cho phần lớn các trường hợp của bệnh. Chẩn đoán trước khi sinh có thể tiến hành bằng cách dùng các mẫu dò nucleotid đơn để phân biệt sự truyền alen Z hay alen thường từ mỗi bố mẹ cho bào thai. Thêm nữa là tình trạng mất cân bằng liên kết có liên quan đến một RFLP, xảy ra tại vùng kề sát 5' của gen alpha1-antitrypsin và sự hiện diện của một haplotyp RFLP riêng biệt ở vùng ấy thực sự là chẩn đoán sự có mặt của alen Z. Mức độ mất cân bằng liên kết đó là không hay gặp. Do có khả năng xác định trong quần thể những alen đặc hiệu đối với alpha1 antitrypsin, nên cũng có thể làm chẩn đoán trước khi sinh cho một đôi vợ chồng cùng có kiểu gen MZ ngay cả khi họ chưa có đứa con nào bị mắc bệnh trước đó.

Việc chẩn đoán bằng những mẫu dò ADN không được dùng rộng rãi đối với các rối loạn thể nhiễm sắc thân lặn, nhưng việc xác định những cái đánh dấu ADN gần gen xơ nang có thể làm thay đổi tính thế ấy.Gen sinh u (oncogen) *met* và một cái đánh dấu ADN ngẫu nhiên liên kết chặt chẽ (khoảng 1



Hình 58-14. Các gia đình giả định bệnh Huntington A, B và C nêu lên các haplotyp đối với RFLP phát hiện bằng mẫu dò liên kết ADN. Những ký hiệu đặc là các cá thể có triệu chứng và P chỉ một trường hợp có thai; xem trong bài.

cM) với gen xơ nang trên thể nhiễm sắc 7. Những cái đánh dấu ADN ấy đã cho cơ hội chẩn đoán trước khi sinh và phát hiện dị hợp tử trong những gia đình có xơ nang. Nguyên lý cũng tương tự như những cái đã bàn luận đối với phenylketon niệu (hình 58-13) trừ khi xảy ra bắt chéo giữa các đánh dấu ADN và gen xơ nang. Trong cố gắng tiến hành chẩn đoán trước khi sinh ở một gia đình đã có một đứa con bị, thì có bốn cơ hội để có bắt chéo, hai ở đứa con mắc đầu tiên được dùng để xác định pha ở bố mẹ và hai đối với bào thai. Nếu một cái đánh dấu ADN liên kết ở cách gen bệnh 1 cM thì nguy cơ chẩn đoán sai là gần 4%. Cho nên việc chẩn đoán liên kết kiểu typ ấy đòi hỏi những cái đánh dấu RFLP nằm sát với gen biến dị. Những cái đánh dấu ADN như vậy cho phép phát hiện dị hợp tử trong những gia đình bị bệnh chứ không phải trong quần thể chung.

Một dạng thể nhiễm sắc thân lặn hiếm thấy của thiếu hụt hormon sinh trưởng là do khiếm khuyết đồng hợp tử của gen hormon sinh trưởng. Rối loạn ấy cho một ví dụ về lợi ích của việc phân tích phân tử. Trước tiên, phân tích ADN có thể xác định nguyên nhân của tình trạng giảm phát triển nặng ở một đứa trẻ như vậy. Thứ hai việc phân tích có một ý nghĩa tiên lượng vì những đứa trẻ như thế thường hay sản xuất ra kháng thể đối với hormon sinh trưởng ngoại lai và có thể đề kháng đối với trị liệu thay thế hormon sinh trưởng. Thứ ba, việc phân tích xác nhận đó là một sai sót lặn với một nguy cơ tái phát cao. Thứ tư, phân tích ADN đã làm có khả năng chẩn đoán trước khi sinh cho những gia đình như vậy. Phân tích ADN cũng có ích cho chẩn đoán trước khi sinh đối với những rối loạn thể lặn như thiếu hụt carbamylphosphat synthetaza trong đó hoạt năng enzym không biểu lộ trong những tế bào nước ối nuôi cấy.

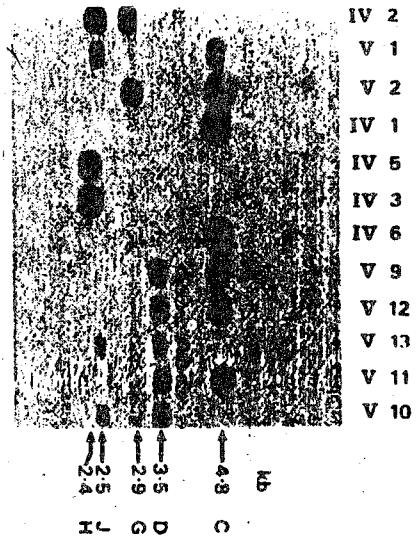
Phân tích ADN có ít kết quả hơn khi có thể đo được enzym thiếu hụt trong tế bào nước ối và những kỹ thuật chẩn đoán trước sinh đã được thiết lập rõ ràng. Những thử nghiệm sinh học như những thử nghiệm enzym làm cho có thể phát hiện ra chức năng khiếm khuyết mà không cần chú ý đến tính hỗn tạp của sai sót phân tử. Ví dụ chẩn đoán trước sinh và phát hiện dị hợp tử trong những rối loạn tàng trữ tại lysosom như bệnh Tay-Sasch có lẽ không bị ảnh hưởng gì bởi việc tạo clon của các gen biến dị.

Những rối loạn thể nhiễm sắc thân trội Người ta đã tạo được clon của một số gen liên quan đến những rối loạn trội thể nhiễm sắc thân 6, cảm thụ với lipoprotein có tỷ trọng thấp (LDL) và antithrombin III là hai ví dụ... Đối với cảm thụ LDL tính hỗn tạp gen là thông thường; phần lớn những trường hợp tăng cholesterol huyết gia đình là do di truyền những alen biến dị hơn là biến dị mới. Ít nhất một RFLP đã được xác định bằng cách sử dụng những mẫu dò đối với cảm thụ LDL nên trong một số trường hợp đã có thể làm được việc chẩn đoán trước khi có triệu chứng. Dã nhận biết được những cái dấu ADN liên kết với bệnh Huntington và với bệnh thận đa nang ở người lớn cho đến năm 1985

những cái đánh dấu ADN gần nhất là ở khoảng từ 2 đến 6 cM cách địa điểm của bệnh. Mặc dù những cái đánh dấu ấy là phương tiện nghiên cứu chủ yếu nhưng những bắt chéo xảy ra làm phiền phức thêm ứng dụng lâm sàng của chúng. Cần phải nhận biết những cái đánh dấu ADN gần sát hơn hoặc chính những gen của bệnh. Đối với bệnh Huntington thường chẩn đoán trước khi có triệu chứng không được bởi nó dẫn đến một gánh nặng về tâm lý cho những cá nhân mắc bệnh, nhưng vẫn có thể làm chẩn đoán trước khi có triệu chứng và trước khi sinh cho rối loạn ấy. Những giả định về các gia đình có bệnh Hungtington và những phân tích haplotyp dựa trên RFLP được trình bày trong hình 58-14. Với minh họa ấy, giả thiết rằng cái đánh dấu ADN cách gen bệnh 3cM và khả năng có bắt chéo trong giảm phân ở nam hoặc nữ sẽ là 3%. Trong gia đình một, việc phân tích có giá trị thông tin và alen bệnh Hungtington cũng pha với haplotyp B. Có thể dự đoán với độ chắc chắn khoảng 97% là người mẹ mang thai có thụ hưởng bệnh Hungtington và việc chẩn đoán trước khi sinh có độ chính xác 94%. Trong gia đình hai, nhiều cá thể đã chết và không thể làm chẩn đoán trước khi có triệu chứng cho người phụ nữ có thai mặc dù cũng có thể làm được một dạng chẩn đoán trước sinh. Nếu bào thai thụ hưởng haplotyp B (của ông) từ người mẹ, thì có nguy cơ lớn bị bệnh Huntington trong khi nguy cơ mắc bệnh Huntington thấp hơn nếu bào thai thụ hưởng haplotyp A (của bà) từ người mẹ. Nếu tất cả lần có thai của cặp vợ chồng mà phải hủy thai có haplotyp BB hay BC, còn giữ những thai có AB hay AC thì phải hủy một nửa lần mang thai. Sự rủi ro truyền bệnh Huntington sẽ giảm nhưng vẫn không làm bớt được sự rủi ro của người mẹ. Bằng cách tiếp cận như vậy những lần có thai bị hủy có khả năng bị bệnh.

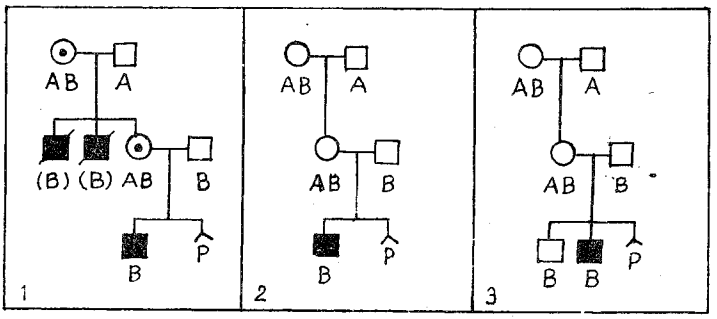
Huntington ở khoảng nửa số gia đình mà trong đó bố mẹ bị nhưng có thể chúng không bị trong nửa số gia đình mà bố mẹ không bị. Bởi vì những cá thể mắc bệnh chết non nên những hoàn cảnh như vậy trong gia đình là thông thường. Những hoàn cảnh đối với bệnh thận đa nang người lớn cũng tương tự, nhưng khác là chẩn đoán tiến triển bằng dùng siêu âm thận nói chung là chính xác. Một cái đánh dấu mất đa dạng kết quả sự biến thiên chiều dài trong những đôi chuỗi nối sau nhau được lặp đi lặp lại thì liên kết mật thiết với địa điểm bệnh

Hình 58-15. Việc phân tích bằng thấm Southern ở một gia đình bị bệnh thận đa nang người lớn. Các alen C, D, G, J và H được phát hiện bằng một mẫu dò liên kết và đa dạng cao. Những chỉ dẫn bên trên mỗi dải nói đến các vị trí của phả hệ và mỗi người có alen C cũng có bệnh đa nang. (Trích từ ST Reeders và c.s, Nature 317 : 542, 1985)



thận đa nang người lớn (hình 58-15). Việc có được những mẫu dò liên kết cho ta cơ hội để chẩn đoán trước sinh bệnh thận đa nang người lớn, nhưng chưa xác định được khả năng chấp nhận thử nghiệm trước sinh bệnh trong những gia đình bị bệnh.

Có thể nhận biết một số những đặc điểm chung đối với những rối loạn trội thể nhiễm sắc thân. Trong những ví dụ như các khiếm khuyết của cảm thụ LDL trong đó tính không thuần nhất phân tử là thông thường, thì việc phân tích haplotyp bằng các RFLP là có ích. Trong những trường hợp như bệnh Huntington, ở đó đa số lớn của bệnh có thể xảy ra ở con cái từ một hay ít biến dị (tức là tính không thuần nhất phân tử bị hạn chế hay không có) điều quan trọng là phải tạo được clon cho gen bệnh và nhận ra sai sót phân tử. Việc xác định trực tiếp biến dị đã cho khả năng tiến hành chẩn đoán trước khi có triệu chứng và trước khi sinh trong mọi trường hợp. Cũng phải dự kiến là việc phân tích ADN chỉ có lợi ích hạn chế trong những rối loạn như tình trạng lùn loạn sản sụn, trong đó phần lớn bệnh là do những biến dị mới. Không có cơ hội nào để nói



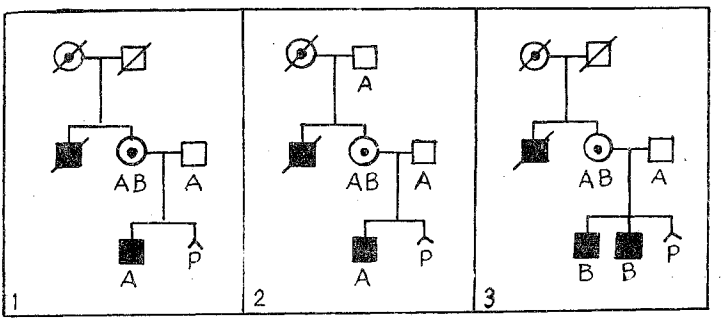
Hình 58-16. Những gia đình với bệnh ưa chảy máu A. Các Haplotyp A và B là dựa trên các RFLP phát hiện bằng cách dùng gien yếu tố VIII như là một mẫu dò. Những hình vuông đặc là nam bị bệnh, vòng trong có chấm ở giữa là nữ mang bệnh; P-mang thai, xem trong bài.

trước về sự xuất hiện những biến dị mới và việc chẩn đoán phân tử trước sinh không làm được đối với những ca biến dị mới bởi vì một thử nghiệm phải phát hiện được tất cả mọi sai sót phân tử và sẽ phải được dùng trong mọi trường hợp có thai. Như vậy tạo clon cho gen loạn sản sụn sẽ không cho một lựa chọn thực tiễn nào cho việc phát hiện trước khi sinh trong phần lớn các trường hợp. Hơn nữa, chẩn đoán bằng phân tích ADN có lẽ bị cản trở bởi tính không thuần nhất phân tử lan rộng trong những rối loạn như hội chứng Marfan, xơ củ, và những bệnh khác mà thường chỉ có một ít cá thể bị mắc trong mỗi gia đình. Chẩn đoán phân tử đặc biệt phức tạp trong những rối loạn dính líu tới gen collagen vì kích thước và độ phức tạp của các gen và mức độ không thuần nhất phân tử (xem chương 319). Một số biến dị ở một gen collagen gây những rối loạn trội thể nhiễm sắc thân, trong khi những biến dị khác trong cùng gen ấy gây nên những hình lặn thể nhiễm sắc thân.

Những rối loạn liên kết X cũng áp dụng những nguyên tắc có cải biến cho những rối loạn liên kết X đã có gen tạo clon như trong thiếu hụt yếu tố VIII (bệnh ưa chảy máu A) hay yếu tố IX (bệnh ưa chảy máu B). Sự khiếm khuyết, sự phân bố đại thể lại gen hay biến dị ngẫu nhiên bên trong một vị trí enzym hạn chế cho phép phát hiện trực tiếp sự biến dị trong một vài trường hợp. Một cách khác, có thể cần phải dựa trên việc phân tích liên kết bằng cách dùng RFLP được phát hiện với gen đã tạo clon dùng làm một mẫu dò. Việc phân tích ở nam giới xác định pha liên kết giữa RFLP và gen bệnh ngay cả khi nam giới không truyền bệnh vì nam chỉ có một nhiễm sắc thể X. Hình 58-16 nêu ra những gia đình giả định với bệnh ưa chảy máu A trong đó gen tạo clon của yếu tố VIII đã được dùng như mẫu dò ADN. Trong gia đình một, việc phân tích có giá trị thông tin và pha (gen ưa chảy máu với haplotyp B) có thể được suy ra từ việc phân tích đứa cháu bị bệnh hay người ông không mắc bệnh. Gia đình hai minh họa những cái lợi của việc phát hiện trực tiếp các biến dị so sánh với việc phân tích RFLP, khi không rõ là liệu ca có liên quan là kết quả của di truyền hay của biến dị mới. Có thể xác định xem người phụ nữ có thai là dị hợp tử chỉ khi có thể phát hiện biến dị trực tiếp mà không phải bằng phân tích RFLP. Nếu không phát hiện trực tiếp được biến dị thì việc thử tính chất dị hợp tử của người đàn bà ấy sẽ phụ thuộc vào việc phân tích hoạt tính của yếu tố VIII và kháng nguyên.

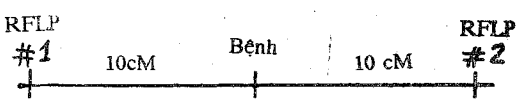
Có thể làm chẩn đoán trước khi sinh cho gia đình hai bằng cách xác định người mẹ có phải là người mang hay không; chỉ có thai giới nam có haplotyp B mới bị nhiều nguy cơ hơn và nếu người mẹ không mang mầm bệnh thì thai nam giới không có nguy cơ. Trong gia đình ba có hai anh em trai, một bị một không, đều thụ hưởng cùng haplotyp. Vì khả năng có bắt chéo bên trong gen yếu tố VIII là thấp, nên có lẽ đứa trẻ bị bệnh là kết quả của biến dị mới, mẹ không phải là người mang và sự mang thai không sợ nguy cơ có ý nghĩa đối với một biến dị mới thứ hai. Vì bất hoạt ngẫu nhiên bằng tia X làm phức tạp thêm cho việc phát hiện dị hợp tử đối với những bệnh liên kết X khi dùng những thử nghiệm enzym, nên nếu có điều kiện thì nên dùng phân tích ADN để phát hiện dị hợp tử.

Một số những rắc rối trong việc dùng phân tích liên kết để xác định pha liên kết đối với một rối loạn liên kết X giả định được minh họa trong hình 58-17.



Hình 58-17. Những vấn đề liên quan đến việc xác định pha của liên kết bằng cách dùng một mẫu liên kết X. A và B là các haplotyp dựa trên các RFLP phát hiện được bằng sử dụng một ADN đánh dấu cách cứ điểm bệnh 10cM. P-mang thai; Xem trong bài.

Hình 58-18. Sự chứng minh tác dụng của các dấu ấn liên kết nằm kề đối với một bệnh có liên kết X; xem trong bài



MỘT DẤU ẤN CÓ THÔNG TIN

- 100% GIA ĐÌNH, 90% CHÍNH XÁC

HAI DẤU ẤN CÓ THÔNG TIN

- 81% GIA ĐÌNH, 99% CHÍNH XÁC

- 19% GIA ĐÌNH, KHÔNG CHẨN ĐOÁN

Trong mỗi trường hợp, người phụ nữ có thai là người bắt buộc mang gen bệnh và cái đánh dấu ADN nằm ở 10cM cách địa điểm bệnh. Trong gia đình một, xác suất haplotyp A ở cùng với gen bệnh tại người mẹ là 90 dựa vào những kết quả thấy ở cháu trai, và việc chẩn đoán trước khi sinh ở hai giới có thể chính xác khoảng 81% bởi vì có sự bất định kết hợp đối với pha và khả năng bắt chéo cho bào thai. Gia đình hai y như gia đình một trừ việc có thông tin về haplotyp ở người ông, cho thấy gen bệnh là cùng pha với haplotyp B ở người mẹ. Đứa trẻ bị bệnh trong gia đình phải là kết quả của một bắt chéo và việc chẩn đoán trước khi sinh trong nam giới chính xác khoảng 90%. Chú ý là các bào thai có haplotyp A được dự báo là bị bệnh đối với gia đình một và bình thường đối với gia đình hai. Đối với gia đình ba thì xác suất để pha liên kết haplotyp với alen bệnh là 99 vì hai con trai bị bệnh có biểu hiện cùng pha (chú ý sự khác biệt với gia đình một chỉ có một con bị bệnh). Độ chính xác của chẩn đoán trước khi sinh ở nam giới vào khoảng 90%. Những nguyên lý tương tự được áp dụng trong xác định pha với những cái đánh dấu nhiễm sắc thể thân.

Hình 58-18 mô tả những cái lợi của hai cái đánh dấu liên kết nằm kề, cũng sử dụng tính di truyền liên kết X như là một ví dụ. Hãy cho rằng mỗi cái đánh dấu ở cách địa điểm bệnh 10cM, việc chẩn đoán trước khi sinh có thể tiến hành với độ chính xác 90% khi chỉ một dấu có giá trị thông tin. Nếu cả hai đầu có thông tin thì sẽ có 20% khả năng có bắt chéo giữa hai cái đánh dấu giá trị ADN và khoảng 1% có bắt chéo kép. Như vậy đối với khoảng 1/5 gia đình, việc phân tích sẽ không cho kết luận nhưng việc phân tích như vậy có thể chính xác đến 90% nếu pha liên kết được bảo tồn giữa hai cái đánh dấu nằm kề bên.

NGUYÊN TẮC CHỈ ĐẠO LÂM SÀNG Một số bệnh trong đó phân tích ADN có lợi, được nêu trong bảng 58-2. Những nghiên cứu phân tử nếu được đề nghị làm đối với những gia đình mắc những bệnh ấy như là lời khuyên và đánh giá trước khi sinh đẻ. Phải trữ máu để làm ADN với những người mắc bệnh Huntington, bệnh loạn dưỡng cơ Dunchenne, xơ nang và bệnh thận đa nang. Không có ADN từ những cá thể bị bệnh hay từ những thành viên có tuổi hơn trong gia đình có thể cản trở việc thử nghiệm chẩn đoán gen đối với những thành viên ít tuổi hơn trong gia đình.

Bảng 58-2. Vai trò của phân tách phân tử trong chẩn đoán bệnh gen

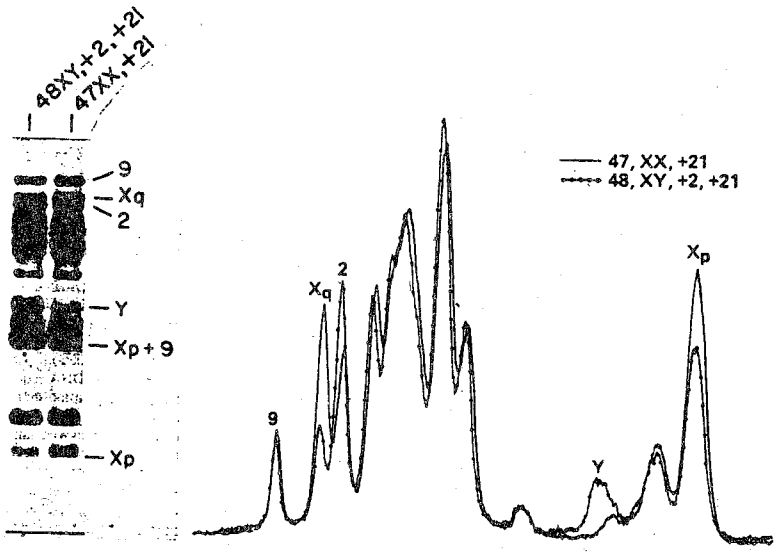
Bệnh	Phát hiện biến dị*	RFLP với mẫu dò gen	RFLP với dấu ấn liên kết	Bàn luận
Thiếu máu hồng cầu hình liềm	++++			Phân tích Mst II
Thalassemia bêta	++	++		Rất không thuần nhất
Thalassemia alpha	+++	+		Nhiều khiếm khuyết
Bệnh ưa chảy máu A	+	++	+	
Bệnh ưa chảy máu B	+	++	+	
Phenylketon niệu		++++		
Alpha 1 antitrypsin ZZ	++	++		
Thiếu hụt antithrombin III	+	++		Thử sinh học có
Tăng cholesterol gia đình	+	++		giá trị
Thiếu hụt hormon sinh trưởng	+			Thể hiếm
Hội chứng Lesch-Nyhan	++	++		Phát hiện dị hợp tử
Retinoblastoma			+++	Thể di truyền
Bệnh Huntington			+++	Trì hoãn hơn là quan tâm đạo đức
Loạn dưỡng cơ tăng trương lực			++	
Bệnh thận đa nang người lớn			+++	
Thiếu hụt transcarbamylaza ornithin	+		+++	Trước khi đẻ và dị hợp tử
Thiếu hụt carbamylphosphat synthetaza			+++	
Viêm võng mạc sắc tố liên kết X			+++	
Hội chứng X dễ gẫy			+++	
Bệnh xơ nang			+++	

** Ký hiệu + chỉ độ quan trọng tương đối của cách tiếp cận vào cuối năm 1985. Thêm những bệnh và những clon mới và những kỹ thuật sẽ mở rộng và làm thay đổi nhanh chóng bảng trên.*

Nói tóm lại việc phân tích bằng RFLP với một cái đánh liên kết là bổ ích và phân tích RFLP với gen bệnh như mẫu dò thì tốt hơn; phát hiện trực tiếp biến dị là tối ưu nhưng khó hơn bởi vì nó đòi hỏi cả việc phân lập bản thân gen và một phương pháp xác định từng gen một. Các ví dụ cũng làm nổi bật tính chất phức tạp của việc xác định những biến dị mới, việc xác định tình trạng dị hợp tử, việc xác lập pha liên kết và việc biết chắc chắn liệu sự phân tích liên kết có giá trị thông tin hay không.

TẾ BÀO GEN HỌC PHÂN TỬ Những kỹ thuật tái tổ hợp ADN cung cấp cái cầu giữa những rối loạn đơn gen và gen học tế bào (xem chương 60). Những biến đổi gen đi từ những thay đổi đơn bazơ đến thêm hay bớt cả một nhiễm sắc thể. Ví dụ như một số bệnh nhân bị loạn dưỡng cơ kiểu Duchenne có những bất thường lớn về tế bào gen, một số bệnh nhân khác có những thiếu sót lớn về ADN mà phân

Hình 58-19. Ví dụ về phân tích định lượng bằng cách dùng những dòng tế bào bất thường về một mặt gen tế bào học. Kỹ thuật thấm Southern được thực hiện bằng cách dùng một mẫu dò ADN có phản ứng chéo với các trình tự ADN của bộ gen ở nhiễm sắc thể khác nhau bao gồm cả X và Y. Thành phần nhiễm sắc thể được chỉ rõ bên trên mỗi dải trong cột A. Những đường biểu diễn đậm được vẽ trong phần B với những khác biệt về định lượng cho các vị trí ADN trên nhiễm sắc thể 2, Xp, Xq và Y, nhưng với định lượng tương tự đối với một vị trí trên nhiễm sắc thể 9. (Theo TS Su và c/s, Am.J.H.Genet.36:954, 1984).



tích tế bào gen vẫn có vẻ bình thường coi như là một số khác sẽ chứng minh là chỉ có những thay đổi đơn bazơ.

Những bất thường gen tế bào có thể được nghiên cứu bằng cách dùng kỹ thuật thấm Southern hay lai tạo in situ. Kỹ thuật thấm Southern có thể được dùng để phân tích định lượng đối với bất kỳ đoạn ADN đơn độc nào như ví dụ trong hình 58-19. Đối với bất kỳ khiếm khuyết, sao đôi hay chuyển chỗ thể nhiễm sắc nào đều có thể xác định xem có một mẫu dò ADN riêng biệt nào rơi vào bên trong một vùng bất thường không. Thật vậy, việc phân tích bằng ADN phát hiện ra những khiếm khuyết dị hợp tử quá nhỏ để có thể thấy được bằng những kỹ thuật gen tế bào thông thường. Ví dụ khoảng một nửa số bệnh nhân có hội chứng Prader Willi có khiếm khuyết hay những bất thường khác tại phần ngoài cánh dài của thể nhiễm sắc 15. Những nghiên cứu phân tử ở những bệnh nhân có tế bào gen bình thường ấy có thể nhận thấy những khiếm khuyết quả nhỏ có thể phát hiện vi thể được. Đối với mục đích nghiên cứu, kỹ thuật thấm Southern có thể được áp dụng để phân tích những tế bào lai tự thân có chứa những thể nhiễm sắc chuyển chỗ hay xắp xếp lại, tách khỏi tế bào bình thường. Với những kỹ thuật ấy có thể khu trú bất kỳ một cái đánh dấu ADN nào có liên quan tới mọi điểm gẫy gen học tế bào.

Kỹ thuật lai ghép in situ bao gồm việc sử dụng những mẫu dò ADN phóng xạ để ủ lại trực tiếp với ADN thể nhiễm sắc trên những phiến đồ mô cố định. Cách ủ như vậy có thể phát hiện bằng những kỹ thuật tự chụp phóng xạ trên những vùng thể nhiễm sắc có chứa các chuỗi ADN bổ sung đơn độc. Về lâm sàng, kỹ thuật có thể được dùng để xác định sự có hay vắng mặt một đoạn ADN bên trong một nhiễm thể sắc bất thường và do đó xác định xem một đoạn có nhiều khiếm khuyết hay chứng minh

vị trí của một đoạn ADN có liên quan đến một điểm gẫy chuyển chỗ đã cân bằng. Phân tích ADN cũng đã được dùng để phát hiện những chuỗi đặc hiệu thể nhiễm sắc Y ở nam giới 46XX hay ở người ái nam ái nữ thực có 46XX (xem chương 333).

UNG THƯ HỌC PHÂN TỬ

Có ít nhất ba loại thay đổi phân tử đã được biết là có liên quan và các khối u ở người, chúng đều làm thay đổi hình thức biểu hiện của các gen sinh u (xem chương 59). Những cái ấy bao gồm thay đổi đơn bazơ ở trong vùng mã của các oncogen bình thường, sự khuyếch đại số bản sao và những chuyển chỗ thể nhiễm sắc với các điểm gẫy bên trong hay kề các oncogen. Mỗi thay đổi đó có thể nhận biết bằng kỹ thuật thấm Southerm. Việc phân tích ADN khối u để tìm những thay đổi trong chuỗi oncogen, tìm sự khuyếch đại oncogen và những chuyển chỗ thích đáng mà cuối cùng có thể cung cấp thông tin về chẩn đoán và điều trị cho từng cá nhân người bệnh.

Những khối u khác kết hợp với sự mất chức năng của cả đôi alen ở những vị trí đặc hiệu trong bộ gen ví dụ ở những vùng của bộ gen mà bình thường hoạt động để loại bỏ sự hình thành khối u. Nếu một alen bình thường cho một gen như vậy đã bị bất hoạt bởi sự kiện thứ nhất thì việc mất hay thay đổi một đoạn của thể nhiễm sắc khác trong vùng ấy sẽ gây mất chức năng loại bỏ. Điều này được chúng minh lần đầu tiên ở sự việc kết hợp retinoblastoma với một vùng của thể nhiễm sắc 13q và sau đó được chứng minh đối với thể nhiễm sắc 11p trong khối u Wilm . Việc mất một gen chức năng thứ hai thường liên quan đến một cơ chế tác động đến ADN kề bên (tức khiếm khuyết tế bào gen. Có thể so sánh ADN khối u và ADN không dính dáng của cùng một cá thể và suy ra xem liệu việc mất tính chất dị hợp tử có xảy ra ở gần địa điểm "loại bỏ hay không". Trong trường hợp bệnh retinoblastoma di truyền trội, phân tích liên kết bằng cách sử dụng những cái đánh dấu ADN là có ích trong tư vấn di truyền học và việc phân tích dị hợp tử của một khối u có thể được dùng để xác định pha liên kết, mà alen được giữ lại đánh dấu thể nhiễm sắc sai sót và alen mất đi đánh dấu nhiễm sắc thể cấu trúc bình thường.

VIRUS VÀ VI KHUẨN HỌC CHẨN ĐOÁN Hầu như mọi vi sinh đều có bộ gen ADN hay ARN có thể phát hiện được bằng các kỹ thuật lại ghép acid nucleic. Như đã bàn luận bên trên các kỹ thuật lai ghép đó nhậy và và đặc hiệu và trên những bệnh phẩm của người như phân, nước tiểu, máu và sinh thiết mô, chúng được dùng để phát hiện những chuỗi acid nucleic từ các vi sinh vật. Những kỹ thuật ấy đã được chứng minh là đặc biệt thích hợp cho việc chẩn đoán cytomegalovirus , rotovirus , virus Epstein-Barr và các virus khác.

NHỮNG ÁP DỤNG KHÁC Những mảnh ADN lai ghép với các chuỗi phức tạp, lặp đi lặp lại và đa dạng cao trong bộ gen, có thể được dùng để xác định những khác biệt về đa dạng giữa các cá thể trong một phân tích đơn trị ngay cả khi mỗi mảnh biến thể chưa dễ dàng gán ngay cho một vị trí đặc biệt nào trên thể nhiễm sắc đặc biệt. Loại phân tích ấy rất có ích để nhanh chóng phát hiện tính không đồng nhất giữa các cá thể. Ví dụ một phân tích thấm Southern đơn điệu có thể phân biệt giữa hai con sinh đôi không đồng nhất, và giữa các tế bào người nhận và tế bào người cho trong ghép tủy xương. Những thử nghiệm ấy có những lợi điểm to lớn hơn những cái đánh dấu gen học thông thường và có thể có ích để thử quan hệ cha con về một phương tiện y pháp để tìm liên quan giữa các cá nhân với những mẫu tinh dịch, máu, và chân tóc. Định týp mô ở các địa điểm HLA cũng có thể làm được bằng cách dùng những RFLP và những nghiên cứu ADN như vậy có thể bổ trợ hay thay thế cho các kỹ thuật miễn dịch.

NHỮNG SẢN PHẨM LÂM SÀNG TỪ ADN TÁI TỔ HỢP Những chuỗi ADN tạo clon được dùng để tổng hợp protein và peptid. Lợi điểm chủ chốt của chiến lược ấy là khả năng sản xuất được số lượng không hạn chế một sản phẩm tinh khiết và tránh được sự nhiễm các mầm bệnh. Việc sản xuất có thể từ vi khuẩn nấm men.

Vi khuẩn không nối ghép ARN thông tin của *tế bào cấp cao* một cách đúng đắn cho nên vùng mã thường được cung cấp như là những clon ADNC hay là những chuỗi ADN tổng hợp. Vùng mã phải được liên kết với những đoạn ADN vi khuẩn kiểm soát việc sao chép và khởi động của quá trình dịch mã. Những khó khăn chính gồm sự thiếu các cơ chế của *tế bào cao cấp* trong quá trình xử lý sau dịch mã. Phần lớn các protein vi khuẩn hay của *tế bào cao cấp* đều phải qua việc cắt sẻ tiêu dạm tại chỗ tận cùng amin để loại bỏ methionin khởi động và nhiều cắt sẻ tiêu protein khác có thể có liên quan

như trong việc sản xuất các hormon khác nhau từ gen proopiomelanocortin. Nhiều thể khác của việc biến đổi sau dịch mã gồm có cộng thêm carbohydrad, phosphoryl hóa, axyl hóa, hình thành những cầu 2S, và cacboxyl hóa phụ thuộc vitamin K. Những protein không thích hợp hay xử lý không hoàn chỉnh có thể không hoạt động bình thường và có thể trở thành kháng nguyên.

Những trở lực đó đã được khắc phục trong việc tổ hợp insulin người. Bình thường quá trình sản xuất insulin trưởng thành liên quan đến sự hình thành ba cầu disulfua trong một mạch đa peptid đơn tiếp theo là sự cắt sẻ tiêu protein để loại peptid C và để mạch α và mạch β liên kết với nhau. Một chiến lược là sản xuất những mạch α và β riêng rẽ từ những chuỗi ADN tổng hợp. Về những mạch insulin trưởng thành không chứa những acid amin methionin và tryptophan (một điều kiện tình cờ và không bình thường) nên đã có thể loại bỏ chất methionin gây khởi phát bằng phương pháp hóa học. Những mạch sẽ cho kết hợp với nhau và các cầu disulfua thích hợp sẽ hình thành in vitro.

Để sản xuất hormon sinh trưởng, peptidaza của vi khuẩn không lấy methionin amin tận cùng khỏi protein. Kết quả là sản xuất ra một hormon sinh trưởng với một cặn methionin thừa ở tận cùng amin. Mặc dù hormon sinh trưởng có methionin cũng có hoạt tính ở người, việc quan tâm đến những tác hại miễn dịch làm chậm sự đưa ra dùng đại trà. Hormon sinh trưởng là một thí dụ trong đó sản phẩm đưa ra dùng đại trà. Hormon sinh trưởng là một thí dụ trong đó sản phẩm tự nhiên được cung cấp cực ít và việc xảy ra bệnh Creutzfeldt-Jakob ở những bệnh nhân nhận hormon sinh trưởng phân lập từ mô người làm chú ý đến những lợi thế tiềm tàng của sản phẩm ADN tái tổ hợp (xem chương 322). Sản xuất những sản phẩm của ADN tái tổ hợp trong tế bào mô nuôi cấy, cho phép né tránh nhiều hay phần lớn những quan tâm về xử lý sau dịch mã, nhưng khả năng bị nhiễm những mầm bệnh của người lại có thể lớn hơn. Yếu tố VIII và yếu tố IX sản xuất bằng những kỹ thuật tái tổ hợp ADN trong tế bào mô nuôi cấy vẫn có hoạt tính đông máu.

Một số protein làm bằng kỹ thuật tái tổ hợp ADN lại thích hợp hơn một số khác cho những ứng dụng lâm sàng. Những protein có trong tuần hoàn thì dễ điều khiển hơn trong trị liệu thay thế. Insulin, hormon sinh trưởng, các yếu tố đông máu, alpha1-antitrypsin, antithrombin III và những protein huyết tương khác là những ví dụ về các sản phẩm có thể dùng trong trị liệu thay thế ngoài đường tiêu hóa. Thêm nữa là những sản phẩm sinh học có hoạt tính trên hệ mạch hay trong khoảng ngoài tế bào có thể có những ứng dụng dược lý học. Ví dụ các điều trị tiêu cục máu đông bằng chất có hoạt năng plasminogen kiểu mô đối với nhồi máu cơ tim cấp cho thấy một hứa hẹn lớn. Tương tự như thế các interferon (α, β và γ), yếu tố hoại tử u và interleukin 2 đã được đánh giá trong điều trị bệnh ác tính. Giá trị của những sản phẩm DNA tái tổ hợp phải hoạt động bên trong tế bào thì kém hơn. Mặc dù enzym tái tổ hợp có thể dùng trong trị liệu thay thế nhưng vẫn còn những vấn đề về mục tiêu tác động trong tế bào, đặc hiệu mô. Ví dụ những lượng lớn α-galactossidaza A, và glucocerebrosidaza có thể sản xuất được để chữa bệnh Fabry và bệnh Gaucher nhưng các hệ thống phân phối chưa được chứng minh. Những protein mà không có cơ chế cho âm bào và những protein cần cho hệ thống thần kinh trung ương không chắc đã thích hợp cho cách trị liệu thay thế như vậy. Trong khi phần lớn những sản phẩm ADN tái tổ hợp hiện đang được thử, chưa hoàn toàn biến đổi thành trạng thái trưởng thành, sau sai mã, nhưng phần lớn đều có hoạt năng sinh học. Kỹ thuật tái tổ hợp ADN cũng có ích để điều chế những thuốc thử cho chẩn đoán và vaccin. Những kỹ thuật cổ điển để sản xuất vaccin liên quan đến việc bất hoạt các hạt virus hoặc phát triển những chủng virus sống làm yếu đi, vẫn còn mang nhiều nguy cơ. Đôi khi virus bất hoạt không hoàn toàn hay vaccin bị nhiễm bởi những virus khác. Hơn thế nữa những chế phẩm vaccin chống viêm gan B từ huyết tương người có thể bị dây những protein gây phản ứng ở những cá thể dị ứng. Những chủng virus sống bị làm suy yếu có thể bị thay đổi và có thể gây nên bệnh ở những người nhận có nguy cơ về mặt miễn dịch học. Sản xuất những protein virus bằng các kỹ thuật tái tổ hợp có thể cung cấp những kháng nguyên chấp nhận được để làm vaccin. Đã có được vaccin đối với virus chống bệnh lở mồm long móng ở trâu bò và kháng nguyên viêm gan B làm từ nấm men đang được thử ở người. Một cách tiếp cận khác để sản xuất những vaccin mới liên quan tới việc ken một hay nhiều chuỗi ADN mã cho kháng nguyên vào trong bộ gen của virus đậu mùa tạo nên một vaccin đa liên. Ví dụ một chuỗi ADN của virus cúm có thể được tái tổ hợp với vaccin đậu mùa để cho một vaccin chống được cả đậu mùa lẫn cúm.

Những thuốc thử để chẩn đoán cũng có thể làm bằng các kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Ví dụ những kháng nguyên virus của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (SIDA) và đối với viêm gan có thể

được sản xuất để dùng trong thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) để chẩn đoán virus. Nhiều enzym khác nhau cho các thử nghiệm chẩn đoán và nhiều men endonucleaza hạn chế và polymeraza acid nucleic dùng trong chẩn đoán ADN tái tổ hợp đã được sản xuất bằng cách dùng những gen được tạo clon đối với các enzym ấy.

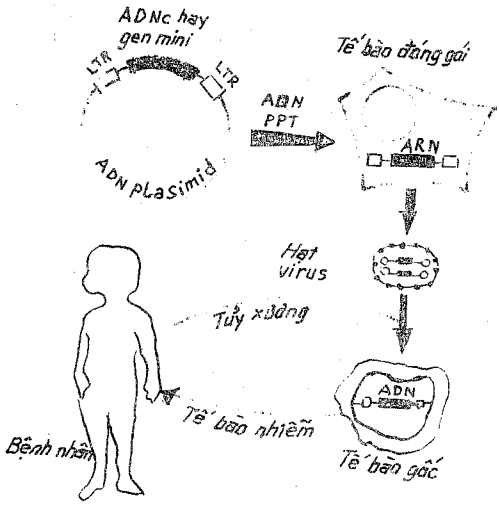
TIỀM NĂNG NGHIÊN CỨU

VIỄN CẢNH CỦA TRỊ LIỆU THAY THẾ GEN

Đối với những bệnh gen ở người trong đó đã xác định được gen biến dị và đã có được gen clon hóa bình thường thì có thể xét tới một số chiến lược cho trị liệu thay thế gen (bảng 58-3). Trị liệu thay thế gen có một lợi điểm lý thuyết chủ yếu hơn thay thế enzym hoặc yếu tố khi mà chỉ một lần điều trị là đã sửa được vĩnh viễn. Nếu bệnh là do một khiếm khuyết đơn thuần của sản phẩm như là trong phần lớn các trường hợp thiếu hụt enzym hay các rối loạn đông máu thì bất kỳ sự phục hồi nào của việc tổng hợp sản phẩm bình thường đều là có lợi và bất kỳ một biểu hiện đặc hiệu mô bình thường hay một sự điều hòa chính xác của biểu hiện gen đều không phải là một yêu cầu tuyệt đối. Đối với những sản phẩm gen khác như globin, một mức độ thích hợp của biểu hiện gen và biểu hiện đặc hiệu mô có thể gay go hơn. Khi một sản phẩm gen biến dị có tác dụng xấu thì việc loại bỏ gen xấu ấy có thể cũng cần và quan trọng hơn là cung cấp một gen thay thế. Ban đầu những cố gắng trong trị liệu gen cần hướng vào những bệnh nhân có bệnh đe dọa tính mạng, ở đó tỷ số nguy cơ - lợi ích là chấp nhận được.

Ít nhất có thể hình dung ba loại thay thế ADN. Trong một loại một ADNc có thể được ken vào dưới sự kiểm soát của một chất hoạt hóa lạ, để cho sản phẩm được tổng hợp không có sự điều hòa thích hợp. Trong một chiến lược thứ hai, ADN bộ gen có thể bao gồm những chuỗi cần thiết cho việc điều hòa thích hợp của mức độ và đặc hiệu mô của biểu hiện. Nhưng cấu trúc "minigen" nhân tạo liên kết các vùng điều hòa của bộ gen với ADNc có thể cung cấp những cấu trúc khả dĩ thay đổi về cỡ khổ và có sự điều hòa thích hợp. Những chiến lược ấy có thể liên quan một cách điển hình với việc ken ngẫu nhiên những chuỗi ADN vào trong thể nhiễm sắc mặc dù biểu hiện của những chuỗi ngoài nhiễm sắc thể cũng có thể nảy ra. Chiến lước thứ ba là dùng việc tái tổ hợp ở một vị trí đặc biệt sao cho vùng biến dị bị loại bỏ và được thay thế bằng một chuỗi ADN bình thường, một hiện tượng khó làm

Hình 58-20. Một chiến lược để thử trị liệu thay thế gen



trong tế bào động vật.

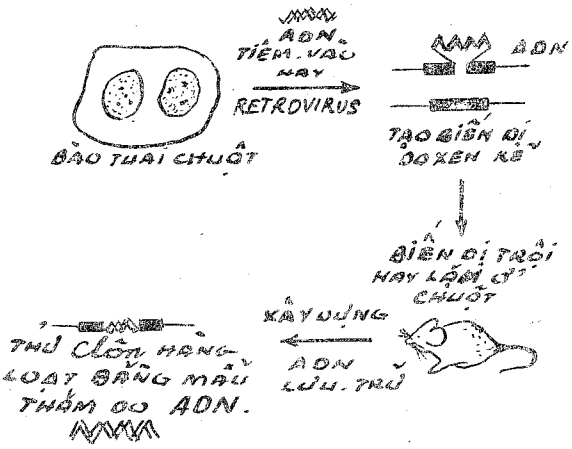
Vật chủ trung gian (vectơ) retrovirus là những phương tiện tiềm năng cho trị liệu gen. Những vectơ như vậy có khả năng sản xuất ra những hạt virus mã hóa acid nucleic lạ và chứa những cơ chế cho việc tích hợp thể nhiễm sắc. Một chiến lược thông thường (hình 58-20) liên quan đến việc ken ADNc hay những cấu trúc minigen giữa hai đoạn tận cùng dài nhắc lại của virus (viral long terminal repeats LTR) trong một vectơ plasmid. Những cấu trúc đó có thể được đưa vào trong các dòng tế bào nuôi cấy mà sẽ cung cấp những protein virus cần thiết cho việc đóng gói những hạt giả virus có chứa chuỗi gen được quan tâm. Ví dụ tế bào tủy xương có thể được lấy tự một bệnh nhân có một sai sót đặc hiệu, những tế bào gốc của tủy xương có thể được gây nhiễm bằng những hạt virus ấy rồi đưa di trú tại những tế bào đã thay đổi ấy vào trong tủy xương của bệnh nhân. Việc đưa vào những mô như gan thì phức tạp hơn nhưng vẫn có thể nghĩ đến được. Những chiến lược khác có thể bao gồm việc đóng ADN vào trong liposom, phát triển những vectơ virus khác và sử dụng những vectơ vẫn ở trạng thái ngoài thể nhiễm sắc. Cần phải đánh giá trên cơ sở từng cá thể tỷ số nguy cơ-lợi ích trong trị liệu thay thế gen tự thân. Việc ken ngẫu nhiên những chuỗi ADN vào trong bộ gen có lẽ có thể có một số nguy cơ sinh ung thư. Dẫu sao, dựa trên kinh nghiệm với retrovirus không chứa oncogen, nguy cơ ấy có thể tương đối thấp nếu không có sự sinh sản của virus ở người nhận. Có thể chấp nhận những nguy cơ như

vậy ở những bệnh nhân có bệnh đe dọa tính mạng và không có cách chữa chạy hợp lý nào khác. Bệnh thiếu hụt adenosin deaminaza có thể là một bệnh được đề xuất cho những cố gắng đầu tiên. Những thiếu hụt enzym khác và những thiếu hụt yếu tố đông máu cũng có thể là những bệnh sẽ được thử. Nếu việc điều hòa thích hợp các gen globin có thể hoàn tất được, thì những bệnh như thiếu máu hồng cầu hình liềm và thalassemia là những cơ hội quan trọng do có thể có được tủy xương để trị liệu in vitro, do tần suất cao của bệnh và do bản chất nghiêm trọng của chúng. Những bệnh đòi hỏi một sự điều hòa cẩn thận của biểu hiện gen hay biểu hiện đặc hiệu mô như trong hệ thần kinh trung ương thì còn phải dẫn đo hơn.

NGHIÊN CỨU CƠ BẢN Dã tạo clon được cho hơn 300 gen từ người và từ những động vật có vú khác. Nhiều gen trong đó là bộ phận của những hệ thống chức năng phức tạp mà chỉ mới hiểu được một phần. Dã tạo clon được cho một nhóm gen kiểm soát giai đoạn biệt hóa đoạn ở *Drosophilia*, những chuỗi tương ứng thấy có ở người và có thể có những tính chất tương tự về chức năng. Những cố gắng để xác định và tạo clon các gen trong bệnh Huntington, bệnh thận đa năng xơ nang, và bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne sẽ cho phép hiểu biết sinh học các alen bình thường cho những gen ấy và có thể dẫn đến việc phát triển những trị liệu mới đối với một số những bệnh đó.

Những kỹ thuật tái tổ hợp ADN có thể là những công cụ mạnh để nghiên cứu về sinh học thần kinh và sinh học của sự phát triển. Các kho lưu trữ những clon ADNc có thể được sản xuất từ những phần đặc hiệu của hệ thần kinh trung ương ở những thời điểm nhất định của quá trình tạo phôi. Một chiến lược khác liên quan đến việc sản sinh ra những biến dị mới ở chuột nhắt thông qua sinh biến dị bằng ken gen (hình 58-21). Những ADN lạ có thể ken một cách ngẫu nhiên vào trong bộ gen của bào thai non của chuột nhắt bằng cách trực tiếp tiêm ADN hay gây nhiễm retrovirus. Một vùng chức năng của ADN có thể bị ngừng hoạt động, tạo ra một kiểu hình lặn hay trội. Những kiểu hình có liên quan sinh học có thể chọn lọc, như những kiểu hình gây nên những bất thường về phát triển hay những rối loạn chức năng thần kinh. Những ADN lạ ken vào có thể được dùng như mẫu dò để clon hóa vùng tổn hại của ADN. Như vậy người ta có thể tạo ra một kiểu hình đột biến có giá trị thông tin và có thể tạo clon tức khắc cho gen thích hợp. Có thể dùng những chuỗi được clon hóa để tìm những chuỗi ARNm

Hình 58-21. Chiến lược gây đột biến bằng xen kẽ ở chuột nhắt tiếp theo là tạo clon đối với alen bị hư hại.



nhằm xác định vị trí của biểu hiện đặc hiệu mô và thời điểm biểu hiện gen. Nếu là vùng mã cho một protein, có thể dùng chuỗi acid nucleic để suy ra cấu trúc của peptid và khi ấy có thể tổng hợp nó và dùng nó để tạo các kháng thể. Những kháng thể ấy có thể lại được dùng để xác định vị trí đặc hiệu của protein trong mô và tế bào. Ví dụ chiến lược gây biến dị bằng xen kẽ đã được dùng để nhận ra một biến dị gây tử vong bào thai tại gen collagen typ I ở chuột nhắt. Các công cụ đó làm cho có thể tạo ra những kiểu hình có giá trị thông tin, để thăm dò cơ sở phân tử của kiểu hình và suy ra sinh học và sinh lý bình thường có liên quan.

Sự có được bản đồ gen chi tiết ở người làm tăng rất nhiều khả năng tìm những thay đổi gen trong tố bẩm dễ mắc bệnh. Sự kiện là đã biết nhiều kết hợp bệnh với vùng HLA, có thể là do sự khu trú ưu tiên của những gen dễ mắc bệnh ở vùng đó mà cũng có thể là sự phản ánh một cơ hội lớn hơn để thu thập dữ kiện đối với những cái đánh dấu đa dạng cao. Khi có thể lập được bản đồ rõ ràng những phần khác của bộ gen bằng RFLP thì có thể xác lập thêm được những kết hợp nữa giữa các bệnh và các cái đánh dấu gen. Những kết hợp như thế có thể cho phép xác định những gen mà tính thay đổi của chúng dẫn đến những bệnh đa gen hay đa yếu tố.

NHỮNG CÂN NHẮC VỀ MẶT VỀ ĐẠO ĐỨC Hiện nay có khả năng chẩn đoán trước khi sinh đối

với nhiều loại bệnh nặng như bệnh thiếu hụt alpha 1-antitrypsin, phenylketon niệu, thiếu máu hồng cầu hình liềm, loạn dưỡng cơ, và tăng cholesterol máu gia đình. Các xã hội và cá nhân tách ra theo khả năng cần phá thai trong những hoàn cảnh như vậy.

Bảng 58-3. Những bệnh ở người có thể dùng trị liệu thay thế gen

Bệnh	Gánh nặng của bệnh	Cách chữa khác	Tần suất bệnh	Đòi hỏi về đặc hiệu mô	Điều hòa	Khả năng làm được*
Bệnh huyết sắc tố	Lớn	Truyền máu, tốt đến xoàng	1/600 nhóm dân	Hồng cầu	Cần thiết	++
Lesh-Nyhan	Lớn	Nghèo nàn	Hiếm	Não,mô khác	Không cần	++
Adenosin deaminazavà nucleosid phosphorylaza	Lớn	Ghép, tốt đến tồi	Rất hiếm	Tủy xương	Không cần	++++
Phenylketon niệu	Ít đến trung bình	Chế độ ăn, tốt	1/11.000	Gan, mô khác	không cần	++
Những bệnh về chu trình urê	Trung bình đến lớn	Chế độ ăn thuốc tốt	1/30.000 cho mọi typ	Gan, mô khác	Không cần	+++
Alphal-antitrypsin	Trung bình	Nghèo nàn	1/3500	Gan, mô khác	Không cần	+++
Ưa chảy máu A và B đều lớn	Trung bình	Thay thế, tốt(AIDS)	1/10.000 nam	Bất kỳ cơ quan, yếu tố VIII	Không cần	++++
Bệnh trữ ở lysosom	Lớn	Nghèo nàn	1/1500 cho mọi typ	Não cho nhiều loại	Không cần	+
Tặng cholesterol máu gia đình	Lớn	Chế độ ăn, thuốc, tốt	1/500 dị hợp tử	Gan, mô khác ?	Quan trọng tương đối	++
Bệnh xơ nang	Lớn	Hỗ trợ, tốt đều nghèo	1/2000 người da trắng		?	Không có clon
Loạn dưỡng cơ Duchenne	Lớn	Nghèo nàn	1/10.000 nam	Cơ	?	Không có clon
Bệnh Huntington	Lớn	Nghèo	1/20.000	Não	?	không có clon

** Khả năng làm được tương đối cố gắng chú ý đến những cầu đối với điều hòa, khả năng tiếp cận với cơ quan đích, trị liệu khác và những suy nghĩ về rủi ro-lợi ích.*

Sự phát triển của trị liệu thay thế gen và những cách điều trị khác của những bệnh gen mà hiện nay không chữa được, cuối cùng có thể dẫn đến kết quả là làm giảm việc phá thai.

Trị liệu thay thế gen đưa ra những quan hệ đạo đức khác. Trị liệu thay thế gen tự thân (soma) yêu cầu có những phân tích thông thường về nguy cơ và lợi ích đối với cá nhân người bệnh. Chừng nào chưa có biến đổi của ADN dòng mầm thì chỉ ít người quan tâm nghiêm túc về đạo đức ngoài vấn đề là cách điều trị như vậy có nằm trong lợi ích cao nhất của từng bệnh nhân riêng hay không. Kinh nghiệm với hóa trị liệu ung thư cho thấy rằng một vài tổn thương không mong muốn ở mức độ thấp đối với ADN dòng mầm có thể là một nguy cơ không trông đợi nhưng chấp nhận được đối với một trị liệu như thế, nếu người bệnh có được một lợi ích lớn hơn. Trong tương lai những phương pháp tái tổ hợp đặc hiệu vị trí sẽ có thể cho phép thay thế ADN biến dị trong dòng mầm bằng chất liệu bình thường, là điều có thể quan niệm được. Nếu người ta có thể thường xuyên sửa được biến dị của bệnh xơ nang, của bệnh Huntington, hay biến dị của tế bào hình liềm ở dòng mầm của một cá thể và nếu điều trị như vậy là an toàn và có hiệu quả thì liệu xã hội còn có quan tâm đến cách can thiệp trị liệu như thế nữa không?

59. TẠO UNG THƯ VÀ BỆNH UNG THƯ

Khi phân chia, các tế bào ung thư truyền kiểu hình tân tạo cho các tế bào con. Vì lý do đó, người ta thường cho rằng sự di truyền kiểu hình tân tạo được quyết định bởi những gen đặc hiệu. Giả thiết ấy giải thích sự hấp dẫn to lớn của những virus sinh u đối với những nhà nghiên cứu ung thư. Mặc dù có tính chất gen học tương đối đơn giản, những nhân tố đó có khả năng gây mọi thay đổi bệnh lý và lâm sàng kết hợp với bệnh tân tạo và trong một số trường hợp virus đưa vào bên trong tế bào bình thường một gen đơn độc (oncogen) mà sản phẩm của nó có thể khởi phát và duy trì một tình trạng tân tạo. Những oncogen nào biểu hiện cho các thể biến đổi của oncogen nguyên sinh (proto-oncogen) của tế bào, có những chức năng tế bào quan trọng ở trạng thái bình thường. Ở người, những thể tương đồng của một số những oncogen ấy cơ thể đóng một vai trò trong ung thư người. Tình huống ấy đặt ra một số câu hỏi về bản chất của các oncogen, sự kiểm soát việc biểu hiện của chúng bản chất hóa sinh của những sản phẩm gen của chúng, và cơ chế của sự tương tác với quá trình chuyển hóa của tế bào vật chủ.

SỰ TẠO UNG THƯ CỦA RETROVIRUS ***Tương tác của các retrovirus với những tế bào chủ*** Sự phát ra những oncogen là kết quả nghiên cứu sinh học phân tử các virus ARN khối u (retrovirus). Retrovirus là phổ biến trong thiên nhiên, và sự nhiễm một số chúng có liên quan đến bệnh tân tạo ở động vật; một số khác không sinh u. Bộ gen của retrovirus là một phân tử ARN có khoảng 8000 đến 10000 nucleotid. Đặc điểm riêng biệt trong chu trình sống của những nhân tố ấy là sau khi virus vào trong tế bào qua trung gian cảm thụ, phân tử ARN của bộ gen được sao thành ADN (sao chép ngược) và được tích hợp vào trong ADN thể nhiễm sắc của tế bào chủ (cho nên mới có tên là retrovirus) (hình 59-1). Cái ADN tích hợp ấy được gọi là tiền virus (provirus).

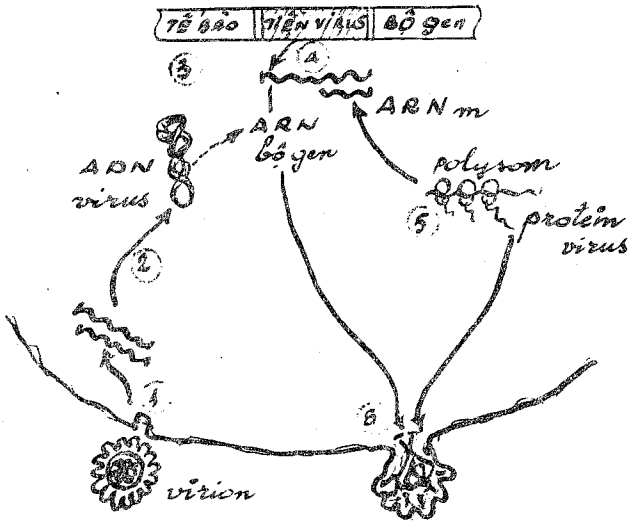
Cấu trúc của tiền virus điển hình được sơ họa trong hình 59-2. Những chuỗi chứa các đoạn dài tận cùng nhắc lại (long terminal repeats LTR) sao chép từ cả hai đầu của ARN bộ gen virus, khu trú ở mỗi đầu của tiền virus ADN và được liên kết trực tiếp với ADN vật chủ.

Những LTR ấy chứa các chuỗi điều hòa việc biểu hiện của các gen cần thiết cho việc nhân bội virus: *gag*, mã cho protein cấu trúc bên trong; *pol* mã cho men sao chép ngược; và enV mã cho vỏ glycoprotein của virus. Những chuỗi điều hòa bao gồm các tín hiệu cho khởi phát và kết thúc quá trình sao chép. Chúng thường cũng bao gồm cả những chuỗi tăng cường mạnh mẽ làm khuếch đại tốc độ sao chép các gen của virus cho nên những bản sao ARN có thể chứa khoảng từ 0,1 đến 1% tổng số ARN thông tin của tế bào. Những chuỗi khởi phát tăng cường việc sao chép, thông thường chỉ hoạt động khi được đưa vào những loại tế bào đặc biệt, việc này giải thích tính biểu hiện đặc hiệu mô của các gen virus. Trong một số trường hợp khác hoạt năng của những chuỗi tăng cường ấy bị điều hòa bởi các hormon steroid. Trái ngược với nhiều virus khác, thường retrovirus không giết tế bào chủ khi quá trình nhân đôi được hoàn tất, trái lại chu trình sống của chúng dẫn tới việc đưa vào và biểu hiện những gen ngoại lai và do đó thay đổi kiểu hình của những tế bào chủ.

Những retrovirus gây chuyển biến cấp và những oncogen của chúng

Việc gây nhiễm động vật bằng các retrovirus mà chỉ chứa có mã cho các gen gag, pol và env, đưa tới bệnh tân tạo sau một giai đoạn tiềm tàng dài. Trái lại, những retrovirus gây chuyển biến cấp có thể gây bệnh tân tạo in vivo trong vài ngày hay vài tuần và có thể gây chuyển biến tế bào nuôi cấy in vitro. Mẫu đầu tiên của lớp virus ấy là virus sarcom Rous.

Trong hình 59-2 minh họa cấu trúc tiền virus của hai lớp tác nhân oncogen ấy. Phần lớn những retrovirus gây chuyển biến cấp được biết đều là khiếm khuyết nghĩa là chúng đã mất một phần gen cần thiết cho việc nhân đôi và do đó cần một quá trình đồng nhiễm với một retrovirus bạng trợ khác để lan truyền. Những khiếm khuyết như vậy là kết quả của sự thay thế những gen nhân đôi của virus bởi một oncogen, oncogen này làm trung gian cho những đặc điểm chuyển biến trực tiếp của virus. (Một số chủng virus sarcom Rous đại diện cho một ngoại lệ của mô hình chung ấy, chúng có cả gen nhân đôi và oncogen virus). Mặc dù có tính dễ biến đổi làm một đoạn nào đó của bộ gen virus bị thay



Hình 59-1. Nhân đôi của retrovirus. (1) Vỏ glycoprotein trên bề mặt hạt virus (virion) nhận ra các cấn thụ cho phép vào bên trong tế bào và phóng thích ARN bộ gen virus; (2) Có hai phân tử ARN cho một virion, chúng được sao chép nhờ men sao ngược thành những phân tử ADN virus vòng tròn và cuộn xoắn; (3). Một số những phân tử ADN vòng tích hợp vào bên trong ADN thể nhiễm sắc vật chủ ở một điểm chính xác trên phân tử ADN virus và ở một điểm ngẫu nhiên hoặc gần như ngẫu nhiên trên thể nhiễm sắc vật chủ; (4) Bản sao ADN virus đã tích hợp, hay tiền virut, được sao thành cả ARN thông tin, đã dịch thành protein virut trên polysom tế bào; (5) lẫn ARN của bộ gien đầy đủ của virus chứa những chuỗi đặc hiệu được dùng làm các tín hiệu đóng gói để lắp ráp virus; (6) ARN và protein được lắp ráp thành hạt trồi ra khỏi bề mặt tế bào. Toàn bộ quá trình có thể xảy ra mà không có tác hại đến tế bào vật chủ.

thế bằng một oncogen thì cấu trúc thông thường của các retrovirus gây chuyển biến cấp được mô tả trong hình 59-2. Trong trường hợp ấy, oncogen được gắn với đoạn 5' của gen gag virus, đưa tới sự tổng hợp một protein gây chuyển biến có chứa những peptid gag ở đầu tận cùng amin của nó.

Bảng 59-1 nêu lên một số những oncogen virus (gọi bằng tên tắt của chúng), loài vật chủ tự nhiên, và loại khối u mà chúng gây ra. Trong trường hợp virus sarcom Rous, vai trò của gen src trong việc gây biến đổi tân tạo đã được xác định bởi những phương tiện gen học và hóa sinh học. Những đột biến đã ra được sự bất hoạt đảo nghịch được của sản phẩm gen src ở nhiệt độ cao (cái gọi là biến dị nhạy cảm với nhiệt độ) đã dẫn đến một sự đảo ngược của hình đã bị biến đổi trở lại tình trạng bình thường khi những tế bào bị nhiễm được đặt trong nhiệt độ cao. Khi giảm nhiệt độ xuống thì những tế bào ấy lại quay trở lại tình trạng bị biến đổi. Tương tự như vậy, sự loại bỏ gen src làm mất khả năng của virus tạo nên những khối tân tạo cấp tính. Những dữ liệu tương tự nhưng không đầy đủ bằng cũng có đối với các virus khác nêu trong bảng 59-1.

Hầu hết các virus gây chuyển biến cấp có thể được phát hiện in vitro bởi khả năng của chúng gây biến đổi những tế bào nuôi cấy. Thử nghiệm mẫu là sự hình thành những tế bào thay đổi về hình thái bởi những nguyên bào xơ bị nhiễm (hay dòng tế bào giống như nguyên bào xơ). Một số virus gây bệnh bạch cầu có thể biến đổi đại thực bào và/hoặc những tế bào tạo máu in vitro.

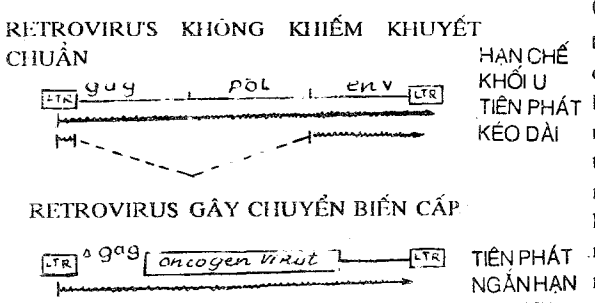
ONCOGEN NGUYÊN SINH Những oncogen của các retrovirus có liên quan mật thiết với các gen tế bào bình thường. Mối liên quan này được suy ra từ việc phát hiện ra tính tương đồng về chuỗi nucleotit giữa oncogen gây biến đổi v-src (src virus) của virus sarcom Rous, và gen gà con bình thường c-src (cellular src - src tế bào). Về bề ngoài có vẻ virus sarcom Rous bắt nguồn từ một sự kiện tái tổ hợp giữa c-src với một retrovirus chim thông thường cổ xưa. Cơ chế tái tổ hợp ấy giữa gen virus và gen gốc vật chủ là cách giải thích rõ ràng cho việc hình thành những virus gây biến đổi nêu trong bảng 59-1. Do đó chức năng của những gen bình thường và vai trò của chúng trong sự hình thành khối u không do virus là một vấn đề rất lý thú để nghiên cứu.

Những thể bình thường của các oncogen được bảo tồn kỹ trong tự nhiên. Mối thứ đều có thể tương đồng ở người và một số tương đồng thấy hiện diện ở tất cả những cơ quan *cấp cao* kể cả những loài không xương sống và nấm men. Việc bảo tồn như vậy hàm ý rằng những gen ấy có những chức năng sinh tồn ở tế bào bình thường và gợi ý rằng tiềm năng sinh u của các gien chỉ có được sau sự thay đổi có ý nghĩa về chức năng (như đã xảy ra từ tái tổ hợp với một retrovirus). Những gien như thế được gọi là oncogen nguyên sinh.

Bảng 59-1. Những oncogen virus gây chuyển dạng cấp tính

Tên	Virus	Khối u in vivo
GÀ		
src	Virus sarcom Rous (RSV)	Sarcom
yes	Virus sarcom Y73	Sarcom
fps/fes	Virus sarcom Fujinami	Sarcom
ros	Virus sarcom gà UR11	Sarcom
erbB	Virus nguyên hồng cầu huyết gà (AEV)	Bệnh bạch cầu thể hồng cầu
myb	Virus nguyên tủy bào gà (AMV)	Bệnh bạch cầu thể tủy bào
myc	Virus tủy bào gà (MC29)	Bệnh bạch cầu thể endothelioma
ski	Virus gà SKV770	Chưa rõ
GÀ TÂY		
rel	Virus bệnh lưới nội mô (REV)	U lympho
CHUỘT NHẮT		
rel	Virus bệnh bạch cầu Abelson	Lympho B
mos	Virus sarcom chuột Moloney (MoMSV)	Sarcom
fos	Virus sarcom xương FBJ	Sarcom xương
raf	Virus sarcom chuột 3611	Sarcom
CHUỘT CỐNG		
Ha-ras 1	virus sarcom chuột Harvey (HaMS V)	Sarcom, bệnh bạch cầu
Ki-ras 2	virus sarcom chuột Kirsten (KiMS V)	thể hồng cầu
MÈO		
fes/fps	virus sarcom mèo Snyder Thielen (ST-Fes V)	Sarcom
fms	virus sarcom mèo McDonald (SM-Fes V)	Sarcom
fgr	virus sarcom mèo Gardner-Rasheed (GR-Fes V)	Sarcom
KHỈ		
sis	Virus sarcom khỉ (SSV)	Sarcom

Hình 59-2. *Cấu trúc so sánh của các tiền virus So sánh cấu trúc của các tiền virus của retrovirus có khả năng phân chia bình thường với loại gây biến đổi cấp tính. Trong cả hai trường hợp các tiền virus đều có hại đều là những trình tự dài tận cùng nhắc lại (LTR), chúng chứa những thành phần điều hòa cốt yếu bao gồm chất khởi phát và tái sao/tăng cường, những tín hiệu kết thúc những bản sao ARN virus (tín hiệu thêm polyA) và cho tích hợp vào trong ADN của vật chủ. Bên trong LTR của retrovirus chuẩn có 3 gen : gag (các protein cấu trúc bên trong), pol (men sao ngược), và env (glycoprotein vỏ), cần thiết để gây nhiễm và tái sao. Ở virus gây chuyển biến cấp, cả hay một phần những gen tái sao đã được thay thế bởi oncogen gây chuyển biến là trung gian những đặc tính sinh u của virus. Cấu trúc thông thường nhất là sự hòa đồng phần 5' của gen gag với oncogen. Tiền virus chuẩn được sao chép thành ARN bộ gen virus với toàn chiều dài và những ARN thông tin ghép nối cho protein virus. Tiền virus gây chuyển biến cấp thường/biểu lộ bản sao ARN một cỡ. Dó là một tái sao thiếu sót và đòi hỏi sự đồng nhiễm với một retrovirus "bang trợ" chuẩn thì mỗi tái sao được. Ký hiệu gag chỉ phần của trình tự gag bị thiếu bởi vì nó đã bị hư hại.*



Các chuỗi nucleotid ở những vùng mã cho protein của các oncogen virus khác với những chuỗi của các oncogen nguyên sinh có những khác biệt lớn trong việc điều hòa sự biểu hiện các gen virus và gen tế bào. Ví dụ, dạng tế bào bình thường của một oncogen có thể được biểu hiện mà không gây biến đổi tế bào, dù thông thường ở một mức độ thấp và/hoặc được điều hòa một cách chặt chẽ hơn là với oncogen biểu hiện từ các tiền virus người là chưa giải quyết được hoàn toàn những tham gia tương đối của sự biểu hiện quá mức, của sự điều hòa bị thay đổi và của sự đột biến về cấu trúc, vào hoạt động biến đổi của oncogen virus. Tất cả những yếu tố ấy có thể quan trọng ở những múc độ thay đổi tùy từng cá thể oncogen và loại tế bào đích.

Việc nhiễm retrovirus thiếu oncogen cũng có thể gây ra bệnh tân tạo ở một số động vật sau một thời gian tiềm tàng dài. Một cơ thể chung cho hoạt động sinh u ấy là sự hoạt hóa những oncogen nguyên sinh của tế bào, như đã được minh họa bằng việc gây ra lympho ở túi Fabricius ở gà con bởi virus bệnh bạch cầu chim (ALV). Tại những khối tân tạo đó một oncogen là c-myc được biểu hiện ở mức độ cao, đó là kết quả của sự thích hợp đoạn khuếch đại-khởi phát của bộ gen ALV gần c-myc. Sự việc những khối u ấy là đồng clon và sự hoạt hóa c-myc chỉ xảy ra ở những tế bào u, kết hợp với khả năng sinh u đã biết của v-myc, ủng hộ ý kiến cho rằng c-myc giữ một vai trò quan trọng trong những khối u ấy. Bảng 59-2 nêu lên những oncogen nguyên sinh tế bào đã được biết là được hoạt hóa trong những khối u có thời gian tiềm tàng dài do retrovirus gây nên. Một số (myc và erbB) là tương đồng của oncogen virus đã biết. Số khác (Int-I, Int-2 Pim-I, mlvi-I và Mlvi-2) chưa xác định được là một phần của bộ gen của những virus gây biến đổi cấp. Khả năng sinh u của chúng được phỏng đoán theo phép loại suy (tương tự)

Những retrovirus ở người Virus gây bệnh bạch cầu tế bào T ở người (human T cell leukemia HTLV) là những retrovirus nhân đôi chủ yếu ở tế bào lympho người. Nhiễm HTLV typ I (HIV-1) gắn với sự phát triển một typ đặc hiệu của bệnh bạch cầu tế bào T người lớn, bệnh xảy ra với tần suất tăng ở phía nam Nhật bản và vùng biển Caribê. Gây nhiễm in vitro những tế bào T người với HTLV-I (HIV-1) trong nuôi cấy sẽ làm tế bào phát triển và không cần những yếu tố sinh trưởng ngoại sinh của tế bào T (gây bất tử). Gây nhiễm với một virus khác gọi là HTLV-III hay là virus gắn với bệnh hạch lympho (lymphodenopathy associated virus LAV) thì có liên quan với hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải. Các HTLV có vẻ không có chứa một oncogen liên quan với tế bào chủ điều hòa. Thay vào đó những protein virus độc nhất thực hiện cũng có thể thay đổi hành vi của tế bào chủ.

ADN người bình thường chứa những cấu trúc có vẻ là những tiền virus và chúng được truyền theo gen trong dòng mầm. Chưa rõ ý nghĩa của chúng.

Bảng 59-2. Oncogen nguyên sinh và những cái được coi là oncogen nguyên sinh được hoạt hóa trong các khối u bởi quá trình tích hợp kề cạnh của những tiền retrovirus

Gien đích hay địa điểm	Virus	Khối u
c-myc	Virus bệnh bạch cầu gà	Lympho tế bào B (gà)
c-myc	Virus bệnh bạch cầu mèo	Lympho (mèo)
c-myc	Virus bệnh bạch cầu chuột AKR	Lympho tế bào T (chuột nhắt
c-erbB	Virus bệnh bạch cầu gà	Bệnh bạch cầu hồng cầu (gà)
Pim-1	Virus bệnh bạch cầu chuột AKR	lympho tế bào T (chuột)
Mlvi-1	Virus bệnh bạch cầu chuột Moloney	lympho tế bào T (chuột cống)
Mlvi-2	Virus bệnh bạch cầu chuột Moloney	lympho tế bào T(chuột cống)
Int-1	Virus u vú chuột nhắt	Adenocarinoma vú (chuột nhắt)
Int-2	Virus u vú chuột nhắt	Adenocarcinoma vú chuột nhắt

PHÁT HIỆN ONCOGEN TẾ BÀO HOẠT HÓA BẰNG QUÁ TRÌNH CHUYỂN NẠP Thử nghiệm chuyển nạp oncogen Một số dòng tế bào đã được kiến lập có đặc tính là thâu nhập ADN ngoại lai vào trong ADN thể nhiễm sắc của mình với một hiệu quả làm cho việc chuyển nạp gen thực nghiệm trở nên thực hiện được trong nuôi cấy mô. Kỹ thuật chuyển nạp thông thường bao gồm việc làm tủa ADN trên bề mặt tế bào đích với phosphat, calci, tiếp theo là sự thu hút ADN vào bên trong tế bào qua ẩm bào. Một số phân tử ADN ăn vào, được vận chuyển đến nhân tế bào mà ở đó chúng được tích hợp vào ADN thể nhiễm sắc. Nếu ADN chuyển nạp chứa một gen có thể có biểu hiện như là một cái đánh dấu trội, chọn được (dominant selectable merker) trong tế bào nhận thì những tế bào đã chuyển nạp biểu hiện tính trạng ấy, có thể được phục hồi với những hiệu quả lên tới khoảng một trên 10^5 sự cố chuyển nạp có thể có. Nhiều oncogen virus trong bảng 59-1 có thể gây biến đổi theo loại thử nghiệm ấy. Biến đổi như thế có thể được hoàn tất hoặc với ADN oncogen tinh khiết hoặc với ADN thể nhiễm sắc toàn phần lấy từ những tế bào đã bị biến đổi bởi retrovirus.

Bằng kỹ thuật ấy cũng có thể phát hiện ra những oncogen tế bào đã hoạt hóa trong ADN của các khối u chưa biết là được gây nên bởi virus. Ví dụ ADN từ những tế bào động vật đã bị biến đổi bởi hóa chất và ADN từ một số những tế bào u xảy ra tự nhiên ở người và động vật cũng chứa gen gây biến đổi. ADN bình thường có trong lượng phân tử cao ở người không gây biến đổi tế bào nhưng các gen gây biến đổi có thể được hoạt hóa bằng việc cắt thành mảnh ADN tế bào bình thường. Những phát hiện đó hỗ trợ cho khái niệm cho rằng các oncogen nguyên sinh trong bộ gien bình thường được hoạt hóa trong quá trình hình thành khối u nhưng không phân biệt được là sự hoạt hóa của những gen gây biến đổi là nguyên nhân hay là hậu quả của kiểu hình tân tạo. Mặc dù chỉ có một phần của ADN khối u người sẽ biến đổi trong các thí nghiệm chuyển nạp, những quan sát ấy mở đường cho việc phân tích gen học phân tử của quá trình tân tạo ở người .

Gia đình họ ras của những oncogen tế bào Người ta đã biết được một số gen gây biến đổi được phát hiện bằng cách chuyển nạp những tế bào với ADN lấy từ những tế bào u ở người (bảng 59-3). Các oncogen thông thường nhất thuộc dòng họ gen gọi là *ras*.Oncogen đầu tiên được tìm ra là cái tương đồng ở người với oncogen virus sarcom chuột nhắt Harvey (bảng 59-1) được đặt tên là c-ras^H, oncogen này mã cho một protein có trọng lượng phân tử là 21.000 còn được gọi là p21 và được hoạt hóa trong một dòng tế bào của người lấy từ carcinoma bàng quang. Trong những tế bào bị gây biến đổi bởi virus sarcom Harvey, P21 được biểu hiện ở mức độ cao, và sự biểu hiện ở mức độ cao của c-ras^H trong liên kết thực nghiệm gen tế bào với các thành phần điều hòa của virus là đủ để gây biến đổi tế bào. Tuy nhiên c-ras^H không biểu hiện ở mức độ cao trong những dòng tế bào khối u người mà ở đó nó có thể

được phát hiện. Thay vào đó khả năng biến đổi tế bào tỏ ra là do những đột biến điểm tốt làm thay đổi acid amin ở vị trí 12 hay 61 của protein p21. Như vậy thay đổi điều hòa hoặc đột biến của cấu trúc protein có thể hoạt hóa oncogen nguyên sinh ấy.

Một thành viên thứ hai của gia đình họ ras thường hay được hoạt hóa hơn trong những khối u ở người, đó là cái tương đồng ở người của gen gây biến đổi của virus sarcom chuột nhắt Kirsten tên là c-ras^{K}. Từ 10 đến 20% ADN khối u người từ những tân tạo khác nhau có chứa gen c-ras^{K}, gen này gây biến đổi tế bào trong thử nghiệm chuyển nạp (bảng 59-3). Protein mã bởi c-ras^{K} cũng là một phần tử p21 và hoạt tính gây biến đổi là do một đột biến cấu trúc của protein đó tương tự như ta thấy đối với c-ras^{H}. Đột biến này không thấy ở ADN từ các mô bình thường của những cá thể bị carcinoma có chứa gen c-ras^{K} đã hoạt hóa, cho thấy sự hoạt hóa là một sự kiện thuộc tế bào thân xảy ra trong quá trình hình thành khối u. Cuối cùng trong những thí nghiệm chuyển nạp với ADN từ một số khối u, một thành viên thứ ba của gia đình đó gọi là ras^{N} cũng gây biến đổi sự hoạt hóa ras^{N} xảy ra trong từ 10 đến 20% bệnh bạch cầu tủy cấp ở người.

Sự hoạt hóa ras là một sự cố thông thường trong một số carcinoma biểu mô do hóa chất ở loài gặm nhấm, nói lên là những gen đó được hoạt hóa bởi những hóa chất sinh u. Dẫu sao gen ras hoạt hóa chỉ được thấy ở một phần những khối u của người. Hoặc giả trong những khối u người có những thay đổi chưa xác định được của *ras* hay những thay đổi của các gen khác có thể đã hoạt động thế chỗ cho gen ras bị thay đổi trong quá trình sinh u. Không có bất kỳ một khả năng nào trong số đó được phát hiện bằng thử nghiệm chuyển nạp thông thường. Mặt khác sự hoạt hóa tất cả các oncogen ấy có thể là kết quả của trạng thái tân tạo chứ không phải là do một nguyên nhân cơ sở nào. Hãy còn thiếu bằng chứng chính thức về vai trò nguyên nhân của các gen ras đã hoạt hóa được thấy trong các khối u ở người.

Bảng 59-3. Những oncogen phát hiện trong các khối u ở người bằng sự chuyển nạp các tế bào NIH/3T3

oncogen	Khối u hay những dòng tế bào từ khối u
c-ras^{H}	Dòng tế bào từ carcinoma bàng quang, carcinoma phổi, và carcinosarcoma vú.
c-ras^{K}	Carcinoma phổi, đại tràng, bàng quang, tụy và buồng trứng, sacôma cơ vân.
ras^{N}	U nguyên bào thần kinh, sarcom sợi, bệnh bạch cầu tiền tủy và tủy bào cấp, u lympho Burkitt và carcinoma đại tràng.
HuBlym-I	(Nhiều) dòng tế bào lympho Burkitt
Tlym-I	Dòng tế bào tủ lympho bào T*

**Gen Tlym-I đã được tạo clon có nguồn gốc chuột nhắt. Một gen tương tự gây biến đổi thấy được hoạt hóa ở dòng lympho tế bào T người, như được đánh giá bởi những mẫu bất hoạt (do) các men endonucleaza hạn chế.*

Những oncogen đặc hiệu dòng có thể có

Trái ngược với gia đình họ ras được thấy có liên quan tới nhiều loại tân tạo, sự hoạt hóa của các oncogen khác có thể đặc hiệu đối với những tân tạo của những dòng tế bào riêng biệt. Cái đầu tiên được xác định có tên là ChBlym-I.ADN từ những u lympho gà con do virus gây bệnh bạch cầu chim đã gây biến đổi tế bào trong các thử nghiệm chuyển nạp, trong khi ADN từ các mô bình thường cũng của những con gà đó, không có đặc tính ấy. Một gen được cho là đã gây ra hoạt năng đó, ChBlym-I đã thu được từ những tế bào đã bị biến đổi bởi ADN lấy từ dòng tế bào lympho túi bìu. Nó có vẻ không có liên quan gì với ras hay với một oncogen virus khác đã mô tả trong bảng 59-1. Cũng như đối với những oncogen khác, các chuỗi nucleotid liên quan tới ChBlym-I được bảo tồn trong tiến hóa và có mặt trong ADN của người.

U lympho Burkitt ở người giống u lympho do virus gây ra ở gà ở chỗ nó cũng gồm những tế bào B tương tự ở cùng giai đoạn biệt hóa. ADN từ phần lớn những dòng tế bào cùau lympho Burkitt có thể biến đổi các tế bào trong thử nghiệm chuyển nạp. Đặc tính đó có vẻ là do một gien có tên là HuBlym-I,

gen này có khoảng 50% tương đồng về chuỗi ADN với ChBlym-I. Như vậy oncogen Blym được hoạt hóa trong u lympho tế bào B ở cả gà lẫn người nhưng không thấy trong các loại u khác. Những chất tương đồng bình thường của các gen gây biến đổi đó chưa xác định được và như vậy cũng chưa biết nguyên nhân gây hoạt hóa các oncogen Blym.

Những khối tân tạo tế bào B và tế bào T và adenocarcinoma vú chứa những gen gây biến đổi có vẻ riêng biệt cho từng loại khối u. Ví dụ một gen gây biến đổi trong những khối tân tạo mà sự biết hóa tế bào T ở vào giai đoạn trung gian được gọi là Blym-1, là khác biệt đối với những oncogen đã biết khác.

NHỮNG ONCOGEN CÓ LIÊN QUAN TỚI SỰ HÌNH THÀNH KHỐI BỞI SỰ CHUYỂN CHỖ NHIỄM SẮC THỂ VÀ NHỮNG TÁI SẮP XẾP KHÁC Loại bằng chứng thứ ba về sự hoạt hóa các oncogen trong quá trình hình thành khối u là suy ra từ việc phân tích những thay đổi gien học tế bào những tân tạo ở người. Phần lớn các khối u người là độc clon hay đơn clon có nghĩa là gồm những quần thể tế bào do dòng dõi của những tế bào đơn độc sinh ra. Những clon tế bào trội của một số tân tạo được đánh dấu bởi những bất thường thể nhiễm sắc vững bền như việc chuyển chỗ cho nhau giữa thể nhiễm sắc 9 và thể nhiễm sắc thể 22 trong bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính (tạo nên thể nhiễm sắc Philadelphia Ph') hay giữa thể nhiễm sắc 8 và 14 trong u lympho Burkitt. Thật vậy, nhiều thay đổi thể nhiễm sắc đặc trưng không ngẫu nhiên đã được xác nhận trong nhiều tân tạo. Những gen tại chỗ hay gần chỗ có sắp xếp lại ADN làm nền cho những thay đổi tế bào gen ấy có thể giữ một vai trò trong sự sinh ra những khối u. Những tiến bộ trong lai tạo in situ và những kỹ thuật khác về gen học tế bào thân làm cho có thể định vị gần đúng một số những oncogen nguyên sinh trên thể nhiễm sắc người (bảng 59-4). Một số những gien đó được khu trú gần điểm gẫy của các thể nhiễm sắc bị chuyển chỗ trong những khối u riêng biệt.

Tái sắp xếp địa điểm c-myc trong u lympho Burkitt Như nêu trong bảng 59-4, gen c-myc ở người được khu trú trên thể nhiễm sắc số 8. Thể nhiễm sắc ấy luôn liên quan tới sự chuyển chỗ lympho Burkitt ở mức ADN thì sự chuyển chỗ bao gồm sự tái tổ hợp giữa địa điểm c-myc trên thể nhiễm sắc 8 và một địa điểm của gen globulin miễn dịch, thường là gần gen mạch nặng trên thể nhiễm sắc 14, ít hơn nữa là gần gen mạch nhẹ trên thể nhiễm sắc 2 hay 22. Sự chuyển chỗ đó không có vẻ tác động đến cấu trúc của protein mã cho địa điểm c-myc nhưng lại tác động đến việc điều hòa biểu hiện của nó. Các chuyển chỗ tương tự đưa đến tái tổ hợp giữa c-myc và các gen globulin-miễn dịch cũng xảy ra ở các u tương bào chuột nhắt.

Thay đổi biểu hiện của c-abl do kết cấu của sự chuyển chỗ thể nhiễm sắc trong bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính Thể nhiễm sắc Ph' có mặt trong cả tế bào bệnh bạch cầu lẫn các dòng tế bào tủy xương bình thường ở phần lớn những người bị bệnh bệnh bạch cầu dòng tủy mạn tính.

Bảng 59-4. Khu trú một số oncogen nguyên sinh trên thể nhiễm sắc người

gen	Nhiễm sắc thể	Khu trú chi tiết hay bằng nhiễm sắc thể
c-myc	8	q24
c-abl	9	q34
c-mos	8	q22
e-fes	15	q24 — q25
c-myb	6	q22 — q24
c-mil (raf)	3	p25
N-ras	1	cen — P21
c-ras^{H}	11	p14.1
c-ras^{K}	12	p12.05 — ter
c-ets	11	q23-q24
c-erbB	7	pter — q22
c-erbA	17	q21 — q22
HuBlym-I	1	p32
c-fms	5	q34
c-fos	14	q21 — q31
c-ski	1	NA
c-sis	22	q11 — ter
c-src-1	20	p54-p36
c-src-2	1	q12 — ter

Trong bệnh ấy, người ta nghĩ rằng những tế bào dòng dõi từ một tế bào tạo nên mẫu gốc đến cư trú tại tủy xương và máu ngoại vi mà vẫn giữ khả năng biệt hóa thành hồng cầu tế bào nhân khổng lồ và bạch cầu hạt. Dấu sao sự tăng sinh bạch cầu hạt vẫn quá mức và bất thường, gây nên những biểu

hiện lâm sàng của CML. Những gen mà biểu hiện bị thay đổi do hậu quả của sự hình thành thể nhiễm sắc Ph', có thể có liên quan đến dự sinh CML. Cái tương đồng ở người của oncogen nguyên sinh c-abl (bảng 59-1) được khu trú gần điểm gẫy trên thể nhiễm sắc 9 đối với sự chuyển chỗ 9-22 và được chuyển sang thể nhiễm sắc 22 trong cuộc trao đổi. Trong thể nhiễm sắc Ph' biểu hiện của c-abl xuất hiện như bị thay đổi cả về chất lẫn số lượng. Có tăng mức độ ARN của c-abl, và cả bản sao ARN nổi bạt của gen lẫn protein c-abl đều lớn hơn là ARN c-abl và phân tử protein trong tế bào bình thường. Người ta nghĩ rằng những sản phẩm ARN và protein của gen ở tiêu điểm c-abl trong tế bào CML đã bao gồm sự sản xuất do hợp chất của gen c-abl và một gen tên là bcr (break point cluster region-vùng cụm điểm gãy) ở điểm gẫy thể nhiễm sắc tái tổ hợp Ph'. Nếu sự thay đổi trong c-abl giữ một vai trò trong CML thì nó phải ở giai đoạn sớm của bệnh.

Những oncogen nguyên sinh được khuếch đại trong các khối u ở người Đôi khi có thể có biểu hiện tăng số bản sao gen cho mỗi tế bào (khuếch đại gen) ở mức gen học tế bào bởi sự hình thành những cấu trúc giống như thể nhiễm sắc nhỏ được gọi là thể nhiễm sắc tí hon kép hay bởi sự xuất hiện những vùng nhuộm đồng nhất (HSR-homogenous staining regions) trên những thể nhiễm sắc bình thường. HSR là kết quả của sự khuếch đại những đoạn ADN bên trong thể nhiễm sắc đến mức là chúng có thể được nhận biết qua gen tế bào học. Kết quả là cấu trúc có chứa nhiều bản sao của (một hay nhiều) gen được mã bởi đoạn ADN. Sự khuếch đại gen ở những tế bào không biến đổi khi có thể được gây ra bởi nuôi cấy những tế bào trong những điều kiện đặc biệt. Ví dụ những tế bào có chứa một khuếch đại của gen dihydrofolat reductaza, một gen cần cho sự nhân đôi (sao chép) ADN, có thể được lựa chọn nếu tế bào được nuôi trong môi trường có đậm độ thấp methotrexat, một chất ức chế dihydrofolat reductaza. Sự tăng số lượng bản sao gen ấy sẽ tăng cường lượng enzym bên trong tế bào và vượt được tác động của chất ức chế. Những thể nhiễm sắc kép tí hon và HSR có mặt trong nhiều loại tế bào u cho thấy rằng những gen tới hạn cho sự phát triển những tế bào tân tạo có thể khuếch đại trong quá trình hình thành khối u.

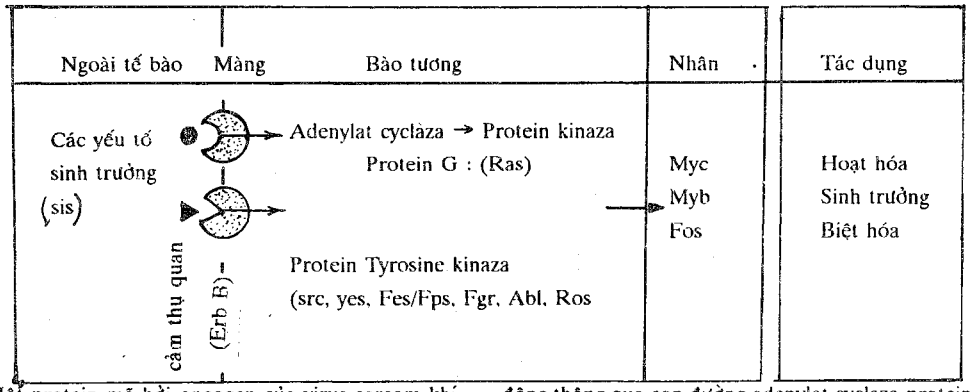
Oncogen khuếch đại đầu tiên được nhận thấy ở một tế bào u người là gien c-myc được biểu hiện ở mức độ cao trong một trường hợp bệnh bạch cầu tiền tủy bào, cả hàng những tế bào u tươi lẫn dòng tế bào dẫn xuất. Sự khuếch đại của c-myc là một sự kiện hiếm thấy trong khối tân tạo ấy và đã không gặp trong những bệnh bạch cầu tiền tủy bào khác. Dẫu sao thể nhiễm sắc kép tí hon, sự khuếch đại các gen c-myc và các mức độ cao của ARN c-myc đã được thấy trong một số ung thư dạ dầy và trong carcinoma tế bào nhỏ của phổi và sự khuếch đại oncogen nguyên sinh c-myc đã được thấy ở hai dòng tế bào dẫn xuất từ carcinoma đại tràng người. U nguyên bào thần kinh người được đặc trưng bởi tần suất cao những thể nhiễm sắc kép tí hon và HSR. Một gen được gọi là N-myc có liên quan tới gen c-myc, được khuếch đại và/hoặc biểu hiện ở mức độ cao trong phần lớn các u nguyên bào thần kinh, trong các dòng tế bào dẫn xuất từ u nguyên bào thần kinh, và trong một số u thần kinh-nội tiết khác. Tính không thuần nhất lớn gặp bên trong quần thể tế bào u hiện nay với mức độ khuếch đại và/hoặc biểu hiện của N-myc.

NHỮNG CHỨC NĂNG CỦA ONCOGEN Những nghiên cứu về các protein được mã bởi các oncogen virus và những chất tương ứng ở tế bào bình thường đã cung cấp một hiểu biết sâu về chức năng của những gien ấy. Sản phẩm protein của gen v-src virus sarcom Rous hoạt động như là một protein tyrosin kinaza và những đặc tính sinh u của v-src phụ thuộc vào hoạt năng enzym ấy. Có thêm năm protein oncogen virus (những cái được mã bởi *fes/fps, yes , ros, abl và fgr*) cũng là protein tyrosin kinaza. Vấn đề đã là xác định ra những protein tế bào bị biến đổi bởi những kinaza ấy và là tới hạn (critical) cho sự biến đổi. Ví dụ trong những tế bào bị biến đổi bởi virus sarcom Rous, một số những protein tế bào bị biến đổi khi thêm nhóm phosphat vào cặn tyrosin, nhưng chưa xác lập được vai trò của những biến đổi như vậy trong quá trình sinh u.

Những yếu tố sinh trưởng và các cảm thụ quan Một tiến bộ quan trọng về khái niệm đã có được từ những hướng nghiên cứu khác nhau về chức năng sinh u và chức năng yếu tố sinh trưởng (hình 59-3). Sự tăng sinh và biệt hóa của những tế bào bình thường được điều hòa bởi những tín hiệu dẫn xuất từ việc gắn những yếu tố sinh trưởng với các cảm thụ quan trên bề mặt tế bào. Hai yếu tố sinh trưởng đã được xác định rõ hơn là yếu tố sinh trưởng

từ tiểu cầu (PDGF-platelet-derived growth factor) làm tăng sinh trưởng của tế bào mô liên kết và cơ trơn, và yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGF-epidermal growth factor) cần thiết cho sự phát triển tối ưu những tế bào biểu mô in vitro. Những cảm thụ quan với PDGF và EGF có một protein tyrosin kinaza được hoạt hóa khi gắn với PDGF hay EGF. Người ta chưa biết là liệu cảm thụ quan yếu tố sinh trưởng và protein tyrosin kinaza của oncogen có làm thay đổi một số cùng những protein đích bên trong tế bào hay không.

Hình 59-3. Mối liên quan có thể có của sinh học phân tử các yếu tố sinh trưởng với chức năng của oncogen. Những yếu tố sinh trưởng là những phân tử nhỏ cho tín hiệu hoạt động nhân đôi và biệt hóa tế bào bằng cách gắn với những cảm thụ quan đặc hiệu trên bề mặt các tế bào đích. Như đã thấy, một số những protein tạo bởi oncogen thích ứng vào con đường chung của hoạt động của yếu tố sinh trưởng. Các oncogen có thể biến đổi tế bào bằng cách truyền tín hiệu cấu tạo, không điều hòa cho sự sinh trưởng tế bào từ vị trí đặc biệt của chúng trên con đường. Về chi tiết xem trong bài.



Một protein mã bởi oncogen của virus sarcom khỉ sis , có liên quan mật thiết với PDGF. oncogen erbB của virus bệnh u nguyên hồng cầu chim, có vẻ là một thể cắt cụt của phân tử cảm thụ quan với EGF. oncogen fms của một chủng virus sarcom mèo có thể có liên quan tới cảm thụ quan của yếu tố sinh trưởng đại thực bào gọi là CSF-I. Những nhận xét đó đã dẫn đến kết luận là tín hiệu sinh trưởng không điều hòa liên quan trong biến đổi tân tạo có thể là kết quả của những thay đổi các yếu tố sinh trưởng, các cảm thụ quan của chúng hay những yếu tố khác trong con đường đi.

Những protein của oncogen ras Những protein mã bởi các oncogen ras có ở mặt trong của màng tế bào. Chúng có cùng hoạt tính chức năng, việc gắn guanin triphosphat (GTP) với một họ những protein gắn GTP hay protein G. Các protein G được thấy cùng với phức hợp adenylat cyclaza ở mặt trong của màng tế bào và chúng tham gia vào việc truyền những tín hiệu từ bề mặt tế bào dẫn tới những thay đổi mức độ của những nucleotid vòng bên trong tế bào (xem chương 67). Ở men rượu các gen ras hoạt động thông qua con đường adenylat cyclaza-protein kinaza. Như vậy, những protein gây biến đổi ras có thể là một lớp của những protein G đã bị thay đổi, truyền tín hiệu sinh trưởng cấu trúc.

Những protein oncogen trong nhân tế bào Những protein mã bởi ba trong những oncogen ở bảng 59-1, myb, myc và fos được khu trú trong nhân tế bào. Cái tương đương bình thường của myb được biểu hiện nổi bật trong pha G1 của chu trình tế bào ở một số chứ không phải tất cả các tế bào. Hai gen khác có vẻ gắn chặt với con đường yếu tố sinh trưởng. Khi những nguyên bào xơ đã bị ngừng phát triển được tiếp xúc với PDGF thì một bộ gen đặc biệt được biểu hiện (ước khoảng giữa 10 và 30), bao gồm các oncogen nguyên sinh c-fos và c-myc và có tăng mức ARN thông tin tế bào đối với những gen đó. Sự biểu hiện c-myc cũng được tăng cường ở những tế bào đi vào chu trình sinh trưởng thì sự biểu hiện c-myc rõ ràng không thay đổi. Khi tế bào mất khả năng phân chia, ví dụ trong những tế bào ở thời kỳ sau phân bào hay đã biệt hóa thì biểu hiện c-myc ngừng. Do đó những oncogen nguyên

sinh ấy có thể hoạt động bình thường như là những điều hòa "hoạt động", sinh trưởng và biệt hóa của tế bào và có thể là những đích trong nhân đối với các tín hiệu xuất phát từ yếu tố sinh trưởng. Khi bị thay đổi hay mất điều hòa chúng có thể tạo nên một con đường chủ yếu đối với sự phát triển tế bào mất kiểm soát và sự biệt hóa bất thường đặc trưng cho tình trạng tân tạo. Cả hai protein myc và myb đều có hoạt năng gắn ADN nhưng cơ chế hoạt động của những protein nhân thì chưa biết.

VIỆC ĐƯA THỰC NGHIỆM NHỮNG ONCOGEN HOẠT ĐỘNG VÀO BÊN TRONG NHỮNG TẾ BÀO MẦM VÀ NHỮNG TẾ BÀO THÂN GỐC CỦA MÔ Một cách tiếp cận để chứng minh thế năng sinh u của những oncogen liên đối với khối u, là chuyển những oncogen được hoạt hóa sang những tế bào bình thường in vivo và quan sát tác dụng của các gen ấy trên sự phát triển. Nhiều gen khác nhau như gen đặc hiệu cho globulin miễn dịch và hormon sinh trưởng đã được đưa bằng vi tiêm (microinjection) vào bên trong trứng chuột nhắt đã được thụ tinh. Những gen "chuyển nạp" được tiêm sẽ tích hợp vào trong bộ gen của chuột con cái và một số trường hợp có biểu hiện ở những loại tế bào thích ứng (ví dụ những gen chuyển nạp globulin miễn dịch được biểu hiện chủ yếu tại các tế bào lympho B).

Bằng kỹ thuật như vậy việc đưa cái gien của kháng nguyên T lấy từ virus ADN SV40 gây u vào bên trong tế bào mầm của chuột nhắt đã cho kết quả là sự hình thành u nhú đám rối màng mạch. Cũng tương tự như vậy việc đưa các gen chuyển nạp c-myc đã bị thay đổi cùng với những chuỗi khởi phát - tăng cường lấy từ virus sinh u vú ở chuột vào trong dòng tế bào mầm của chuột sẽ gây ra sự phát triển u vú ở một số chuột. oncogen được đưa vào hình như hoạt động như là một yếu tố bẩm chất về một sự phát triển tăng tốc của carcinoma vú, nhưng những sự kiện bổ sung nữa có lẽ cũng cần thiết cho sự phát triển đầy đủ những u vú ở những con vật ấy.

Việc đưa những oncogen vào trong những tế bào gốc cấy ghép được của tủy xương và những cơ quan lympho được làm bằng cách gây nhiễm các tế bào gốc ex vivo bởi các vectơ virus có chứa gen rồi mới ghép những tế bào ấy vào vật chủ đã được chuẩn bị một cách thích ứng. Việc đưa gen v-myc bằng kỹ thuật ấy vào trong tế bào gốc của túi bìu gà gây nên những tổn thương tăng sinh tiền tân tạo đi trước sự phát triển của u lympho tế bào B. Việc này xảy ra khi không có sự hoạt hóa của các gen gây biến đổi như Blym-1 mà người ta thấy trong những tân tạo đã tiến triển hơn của hạt ấy. Có thể cho là oncogen myc được hoạt hóa chịu trách nhiệm về những giai đoạn sớm tiền tân tạo của sự hình thànhu lympho trong hệ thống đó, trong khi những sự kiện bổ sung như hoạt hóa Blym-1 có thể là cần để tân tạo tiến triển.

ONCOGEN VÀ QUÁ TRÌNH SINH U NHIỀU GIAI ĐOẠN Ung thư ở người và những khối tân tạo do hóa chất ở động vật thường phát triển như một quá trình nhiều bước trong đó kiểu tế bào tân tạo bất thường tiến triển thành một quần thể tế bào lần lượt bị khống chế bởi clon với đặc điểm ác tính tăng dần. Người ta nghĩ rằng sự tiến hóa của quá trình phát triển u ấy có một thời kỳ tiềm tàng đi trước và toàn bộ quá trình có thể chiếm một phần đáng kể của quãng đời cá thể mắc bệnh. Trái lại những virus gây biến đổi cấp, mang những dạng oncogen được hoạt hóa có liên quan đến những ung thư không do virus, gây ra những khối tân tạo trong vòng vài ngày hay vài tuần nghĩa là với động học gợi ý đó là một quá trình một bước. Sự khác biệt ấy có thể do nhiều yếu tố. Thứ nhất nhiều oncogen virus mã những kinaza đối với nhiều tế bào đích và có thể gây ra những thay đổi đột ngột mà đáng ra đòi hỏi nhiều đột biến khác nhau trong những tân tạo phát triển chậm hơn. Thứ hai, sự biểu hiện các oncogen được dẫn dắt bởi những yếu tố điều hòa mạnh (những chất khởi phát và tăng cường của LTR tiền virus). Thế năng gây biến đổi của những loại tương đương trong tế bào của cùng những gen ấy, có thể được hoạt hóa bởi những cơ chế không liên quan đến biểu hiện cao mức như vậy, ví dụ đột biến điểm ở acid amin 12 hay 61 của các protein mã bởi oncogen liên quan với ras ở người. Trong những hoàn cảnh như vậy thì hoạt động phối hợp của nhiều gien có thể là cần để gây cùng một kiểu hình bị biến đổi mà có thể do sự biểu hiện không điều hòa, ở mức rất cao của chỉ một trong những gen ấy (như xảy ra với những retrovirus gây biến đổi cấp).

Điểm này được minh họa bởi những thí nghiệm chuyển nạp gợi ý sự cộng tác giữa những oncogen trong việc gây biến đổi các nguyên bào xơ nuôi cấy. Những gien ras được hoạt hóa từ những tế bào u ở người có thể gây biến đổi được những dòng tế bào

đã được bất tử hóa nhưng không thể gây biến đổi hình thái đầy đủ của các nuôi cấy tế bào ban đầu. Như vậy trong hệ thống đó myc (và những oncogen khác mà bản thân không làm thay đổi những tế bào ấy) có thể bổ sung cho hoạt năng gây biến đổi những oncogen ras người. Dẫu sao khi lắp ghép những chuỗi tăng cường sao chép mạnh vào với oncogen ras đã được hoạt hóa thì bản thân gen ấy cũng có thể gây biến đổi những nguyên bào xơ tiên phát nuôi cấy, được cho là do một mức biểu hiện cao hơn của oncogen. Việc đòi hỏi nhiều gen trong gây biến đổi có thể được quyết định một phần bởi mức độ biểu hiện oncogen và có hơn một oncogen tế bào có thể được hoạt hóa trong các tân tạo in vivo.

NHỮNG VẤN ĐỀ CỦA VIỆC NGHIÊN CỨU ONCOGEN ĐỐI VỚI UNG THƯ HỌC LÂM SÀNG

Tác động lâm sàng của việc xác định và phân tích những oncogen ở người và các sản phẩm của chúng có thể rộng lớn và quả thực là cách mạng. Ví dụ những cố gắng nhận biết và điều hòa những yếu tố môi trường và dinh dưỡng có thể gây nên hay phòng được ung thư, phụ thuộc nặng nề vào những kỹ thuật dịch tễ học, những nghiên cứu trên súc vật và những thử nghiệm lâm sàng trong đó tần suất và tỷ lệ tử vong của bệnh là những kết quả đánh giá. Sự hiểu biết về những oncogen nguyên sinh đặc hiệu là mục tiêu của các chất sinh ung thư từ môi trường và của bản chất những thay đổi gây nên, có thể cung cấp những biện pháp tốt hơn để đánh giá vai trò hiện tác của những chất có khả năng sinh ung thư và để đề ra các tiếp cận phòng bệnh. Sự phác họa giải phẫu học phân tử của thay đổi tân tạo trong những dòng tế bào đặc hiệu có thể đưa ra thêm những phạm vi mới cho chẩn đoán. Một thí dụ có thể là việc dùng những kỹ thuật nhanh để phát hiện thay đổi của ARN-c-abl và/hoặc của protein cho việc phân tích những tế bào bệnh bạch cầu dòng tủy bào mạn tính. Sự hiểu biết những cơ chế phân tử mà các oncogen đã sử dụng đặc hiệu hơn, chính xác hơn để định hướng can thiệp bằng dược lý.

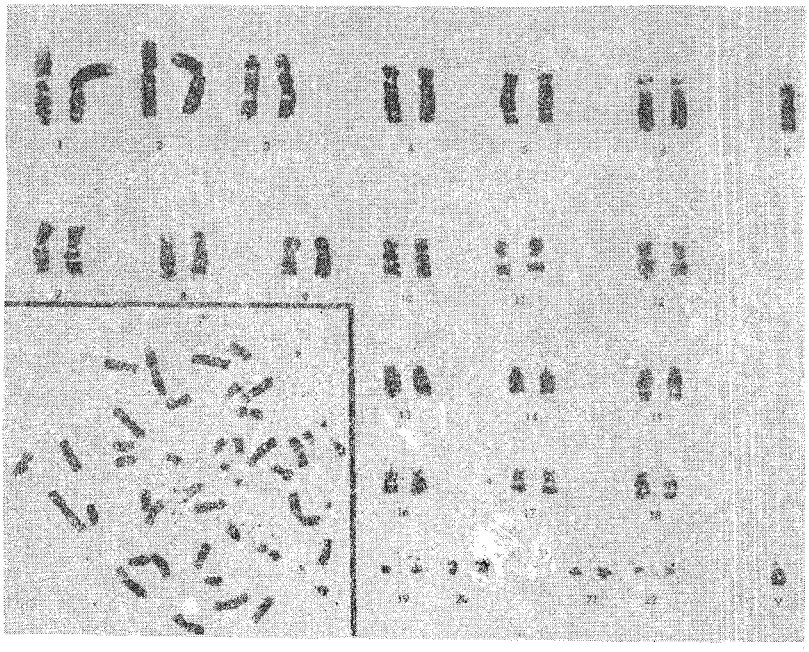
60. CÁC KHÍA CẠNH DI TRUYỀN HỌC TẾ BÀO CỦA BỆNH Ở NGƯỜI

Bộ thể nhiễm sắc đầy đủ của người, giống như ở các loài khác, được bảo vệ cẩn thận, chống mọi thay đổi; phần lớn những đột biến dù là về cấu trúc hay về số lượng cũng đều có hại. Họa chăng chỉ là một sự tái sắp xếp cấu trúc đã cân bằng (một sự sắp xếp không đưa tới cả nhiễm khuyết lẫn nhân đôi những đoạn có ý nghĩa của thể nhiễm sắc) được đưa vào trong quần thể và được truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác (hình 60-I cho thấy một bộ nhiễm sắc thể đầy đủ người bình thường. Trong phần chú giải của mình đã định nghĩa nhiều từ dùng trong gen học tế bào người. Như là qui luật, một con số bất thường những thể nhiễm sắc thân dẫn đến chết non, trừ trường hợp hiện tượng thể ba (trisomy) của thể nhiễm sắc thứ nhất. Trái lại một số bất thường của thể nhiễm sắc giới tính thường được chịu đựng tốt dù thường là có vô sinh hay giảm sinh. Tuy nhiên không những bào thai người thì những bất thường về cấu trúc và số lượng nhiễm sắc thể là thông thường và sự thực đó là nguyên nhân chủ yếu được biết của việc hủy hay xảy thai sớm. Dù sao không phải mọi bào thai có một bộ nhiễm sắc thể bất thường là đều bị xảy và những thai còn sống sót đã thành chất liệu cho gen học tế bào của y học.

Những rối loạn lâm sàng, do mất cân bằng nhiễm sắc thể, có những đặc điểm thay đổi bao gồm phát triển giải phẫu bất thường, thiểu năng tâm thần, rối loạn hành vi và rối loạn sinh trưởng và phát triển giới tính. Đôi khi vô sinh, xảy thai liên tiếp hoặc sinh ra trẻ khuyết tật, đó là lối biểu hiện bệnh của những người có bộ thể nhiễm sắc bất thường nhưng lại có sự phát triển chung bình thường.

Những rối loạn vừa nói tới là do mất cân bằng thể nhiễm sắc tác động đến các mô trong toàn cơ thể. Ngoài ra thay đổi có thể xảy ra trong bộ thể nhiễm sắc trong một tế bào đơn của một số mô thân nào đó. Một tế bào đột biến như thế có thể có một lợi thế tăng sinh so với những tế bào bình thường, trong trường hợp ấy, một clon mang bộ thể nhiễm sắc bất thường có thể phát triển giữa những tế bào bình thường khác. Mặc dù trong nhiều trường hợp những clon đột biến như vậy không có ý nghĩa về lâm sàng, nhưng có nhiều bằng chứng cho rằng chúng cũng quan trọng trong bệnh nguyên của ung thư.

Chương này nhằm vào các khía cạnh cấu trúc và chức năng của thể nhiễm sắc bình thường là cơ sở cho sự hiểu biết những thay đổi thể nhiễm sắc trong bệnh ở người. Ngoài ra, những thay đổi nhiễm sắc thể quan trọng trong y học của người lớn và những hậu quả của chúng cũng sẽ được trình bày vắn tắt.



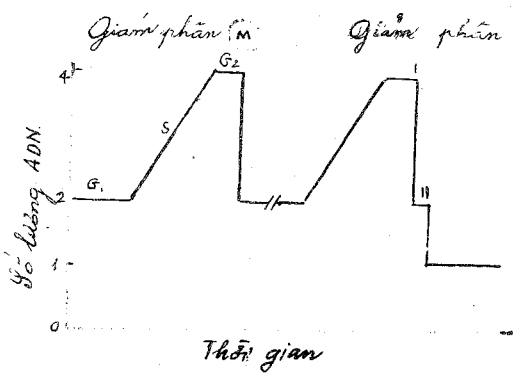
Hình 60-1. Nhiễm sắc thể tế bào lympho người bình thường bị ngừng ở kỳ giữa và nhuộm dải G (G cho Giemsa). Trong khung nhỏ là sự sắp xếp của các thể nhiễm sắc ở trong một tế bào nguyên vẹn và phần còn lại của hình là sự sắp xếp theo thứ tự thành karyoty. Vào lúc gián phân bắt đầu mỗi thể nhiễm sắc gồm hai phần giống hệt nhau gọi là nhiễm sắc tử chị em và được nhận biết bởi chiều dài tương đối, vị trí của thể trung tâm và một chuỗi các dải tách biệt có chiều dài và độ bắt màu khác nhau. Số dải trông thấy ở dưới kính hiển vi thay đổi theo từng tế bào phụ thuộc vào mức độ đông đặc của thể nhiễm sắc Số 300 đến 400 dải trông thấy ở một tế bào riêng biệt có thể tăng lên nhiều lần nếu chọn những tế bào có thể nhiễm sắc dài hơn. Phân tích nghĩa là nhiều dải nhìn thấy trong hình này có thể phân ra thành những dải phụ. Bình thường mô hình dải G ở hai thể nhiễm sắc của một đôi thì giống nhau trừ một số vùng đa dạng, ví dụ như thấy trong hình 60-4.

Thể trung tâm của một nhiễm sắc thể chia nó thành một cánh ngắn (p) và một cánh dài (q). Số 13 đến 15, 21, 22 và Y được gọi là tâm đầu vì thể trung tâm của chúng nằm ở gần cuối; cánh p nhỏ của mỗi thể nhiễm sắc thân có mang một vùng tổ chức hạt nhân thường hay gây ra một co thắt như phát hiện ở thể nhiễm sắc tại kỳ giữa (hình co thắt ở thể trung tâm là co thắt tiên phát).

Theo danh pháp tiêu chuẩn, cái karyotyp ấy được mô tả là 46, XY cho thấy rằng số thể nhiễm sắc của nó là 46, thể nhiễm sắc giới tính của nó là một X và một Y và số những thể nhiễm sắc thân (không kể X và Y) là 44. Những thí dụ sau nói lên cách dùng phổ biến danh pháp ấy: một karyotyp nữ bình thường là 46, XX, +18. Một tế bào chỉ có một thể nhiễm sắc giới tính, một X, và có khiếm khuyết ở cánh ngắn thể nhiễm sắc 5 sẽ được mô tả là 45, X, 5p-. Một tế bào nam mà có chuyển chỗ giữa cánh dài thể nhiễm sắc số 2 và cánh ngắn thể nhiễm sắc 3 thì sẽ được mô tả là 46, XY, t(2q:3p); điểm gẫy chính xác được chỉ bằng những chữ và ký hiệu phụ.

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA THỂ NHIỄM SẮC Các thể nhiễm sắc thân ở người được đánh dấu từ 1 đến 22 và thể nhiễm sắc giới thì được ký hiệu là X và Y (hình 60-I). Mỗi cái có thể được nhận biết qua kính hiển vi bởi đặc tính hình thái như chiều dài và vị trí tương đối của thể trung tâm và bằng những đặc điểm bắt màu nhuộm (mẫu hình các dải). Người ta nghĩ rằng một thể nhiễm sắc của động vật có vú gồm một chuỗi xoắn kép acid deoxyribonucleic (ADN) trải dài từ đầu này qua thể trung tâm đến tận đầu kia.

Hình 60-2. Sơ đồ biểu diễn các chu trình phân chia tế bào gián phân và giảm phân như đã mô tả trong bài. G1 và G2 = khoảng thời gian trước và sau S, là giai đoạn ADN tái sao. Mỗi khoảng cách ấy kéo dài nhiều giờ; gộp lại chúng thành pha nghỉ; M = gián phân: I và II - hai lần phân chia của giảm phân. Lượng ADN của các tế bào trong một trứng ngay sau khi được thụ tinh hoặc ở một tế bào phân chia vừa ra khỏi gián phân; 4c = lượng trong một tế bào mà thể nhiễm sắc đã được sao chép đầy đủ và sẵn sàng đi vào gián phân hay giảm phân.

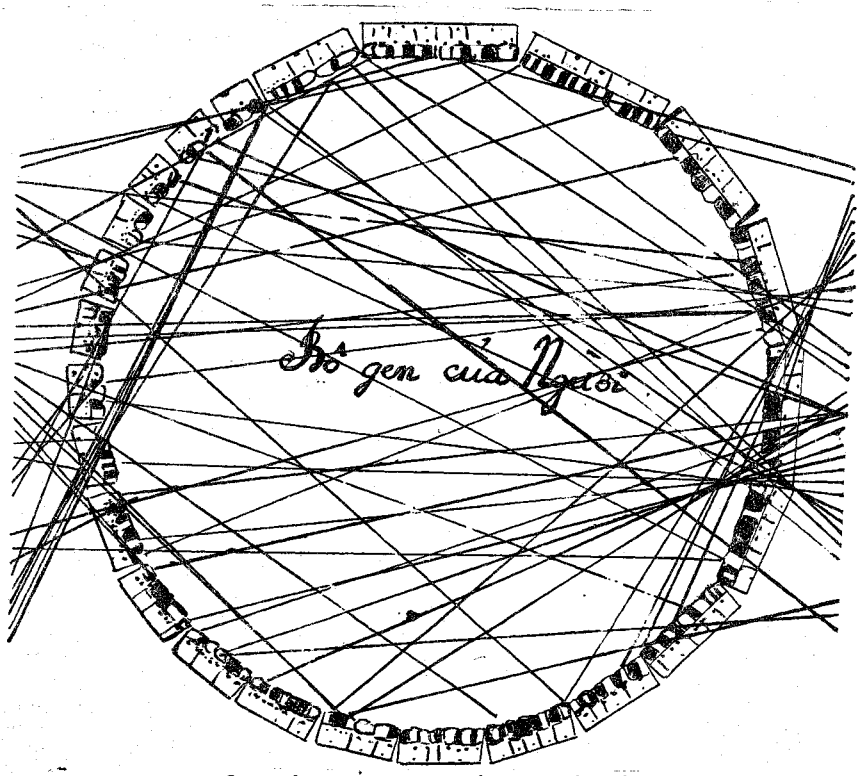


Chu trình phân chia tế bào Các thể nhiễm sắc phải nhân đôi trước khi phân chia tế bào xảy ra. Quá trình nhân đôi ấy xảy ra trong thời gian vài giờ trước khi bắt đầu gián phân hay giảm phân (meiosis) trong một pha của chu trình tế bào gọi là S, cho tổng hợp ADN (hình 60-2). Như thế là từ lúc hoàn tất S đến lúc hoàn tất pha giữa, mỗi nhiễm sắc thể chứa hai vòng xoắn kép ADN hệt như nhau và nhân chứa ADN bốn lần nhiều hơn là tinh trùng hay trứng. Trong quá trình gián phân các nhiễm sắc thể bị cô đặc lại và có thể trông thấy hai nhiễm sắc tử chị em ở cuối pha đầu hay đầu pha giữa (hình 60-I). Pha giữa là giai đoạn của chu trình phân chia tế bào thường được dùng trong phân tích gen học tế bào.

Khi bắt đầu pha sau, vùng thể trung tâm của mỗi thể nhiễm sắc tách ra và hai nhiễm sắc tử nhanh chóng di chuyển về hai cực đối của trục phân bào. Ngay khi mỗi cực nhận được trọn bộ nhiễm sắc tử thì màng nhân- trước đây vào cuối pha đầu đã bị bung ra-nay được lắp lại quanh mỗi cụm hình thành nhân đầy đủ của hai tế bào con, hai tế bào này xuất hiện ở pha cuối. Hai tế bào con xuất hiện ở cái được gọi là pha G_1 của chu trình tế bào, ở đó chúng nằm nguyên không tái sao trừ khi một lần phân chia khác nữa được chuẩn bị và khi ấy chúng bước vào pha S. Những tế bào tham gia vào một số chức năng biệt hóa thường không tái sao nữa.

Phần lớn những tế bào bình thường trong cơ thể người đều là lưỡng bội, nghĩa là chúng có hai lần số đơn bội thể nhiễm sắc, là số có trong một giao tử (đơn bội = 23; lưỡng bội = 46). Trong dòng tế bào mầm dành cho sự hình thành giao tử, những tế bào có thể được biệt hóa thành tinh trùng hay trứng sẽ trải qua chu trình gián phân cho đến khi chúng bước vào hai quá trình phân chia đặc biệt gọi là phân bào giảm nhiễm hay *giảm phân*. Trong giảm phân sự xếp đôi những nhiễm sắc thể tương ứng xảy ra (nhiễm sắc thể I từ bố và I từ mẹ và cũng như vậy) và xảy ra tái tổ hợp gen (xem chương 57). Trong giảm phân lần đầu những thể nhiễm sắc tương ứng tách riêng ra và số thể nhiễm sắc lưỡng bội thu lại thành đơn bội nghĩa là khi ấy mỗi tế bào chỉ chứa một của mỗi 22 (đã nhân đôi) thể nhiễm sắc tự thân cộng với một thể nhiễm sắc (đã nhân đôi) giới tính. Không có pha S xảy ra ở giữa lần giảm phân đầu và thứ hai (minh họa trong hình 60-2, bên phải), cho nên ở lượt phân chia thứ hai, trong đó các nhiễm sắc tử chị em tách ra, các tế bào xuất hiện duy trì số đơn bội thể nhiễm sắc nhưng giảm lượng ADN chứa của chúng xuống một nửa đối với những tế bào lưỡng bội C1 ở các mô thân. Khi thụ tinh một trứng bởi một tinh trùng, cả sự tạo thành nhiễm sắc thể lẫn lượng ADN của hợp tử được phục hồi như tế bào thân G1. Khi ấy một giai đoạn S trong hợp tử cho phép sự phục hồi những chu trình phân chia tế bào bình thường đặc trưng cho các tế bào thân.

Hình 60-3. 24 nhiễm sắc thể của người được xếp thành vòng tròn. Những dải đặc biệt được làm nổi lên bằng những kỹ thuật gen tế bào với những số chỉ danh đã được thỏa thuận trong hàng loạt những hội nghị quốc tế. Từ vài trăm gen đã được lập thành bản đồ trên những vùng thể nhiễm sắc đặc hiệu, một số nhỏ có ý nghĩa y học đã được chọn ra và vị trí của chúng được chỉ rõ. (Còn về một danh mục phổ biến những định khu của tất cả các gen đã biết ở người xin xem Mc Kusi).



A. KHÁNG NGUYÊN BỀ MẶT TẾ BÀO

1 Rhesus
2 Duffy
3 MNSs
4 MHC
5 ABO
6 Lewis
7 Lutheran
8 Xg

B. NHỮNG SẢN PHẨM TẾ BÀO BIỆT HÓA

1 Globulin miễn dịch chuỗi nhẹ cappa
2 Glucagon
3 Transferin
4 Albumin
5 Alpha-fetoprotein
6 Fibrinogen
7 Collagen I
8 Interferon (bạch cầu)
9 Insulin
10 Huyết sắc tố bêta
11 Globulin miễn dịch chuỗi nặng
12 Microglobulin b-2
Huyết sắc tố alpha
14 Haptoglobin
15 Chuỗi nặng của myosin
16 Hormon sinh trưởng
17 Globulin miễn dịch chuỗi nhẹ lambda

C. CÁC GEN GÂY BỆNH

1 Múa vờn Huntington
2 Tăng sinh thượng thận bẩm sinh
3 Hội chứng Prader - Willi
4 Tăng cholesterol huyết gia đình (cảm thụ LDL)
5 Loạn dưỡng cơ Duchenne
6 Hội chứng Hunter
7 Bệnh ưa chảy máy B
8 Bệnh ưa chảy máu A
9 Thiểu năng tâm thần liên kết X

D. ONCOGEN TẾ BÀO

1 *N-ras*
2 *N-myc*
3 *myb*
4 *erbB*
5 *mos*
6 *myc*
7 *abl*
8 *H-ras*
9 *fes*
10 *erb A*
11 *src*
12 *sis*

F. "GEN UNG THƯ"

1 U Wilson
2 U nguyên bào võng mạc
3 U màng não

E. CÁC LOẠI KHÁC

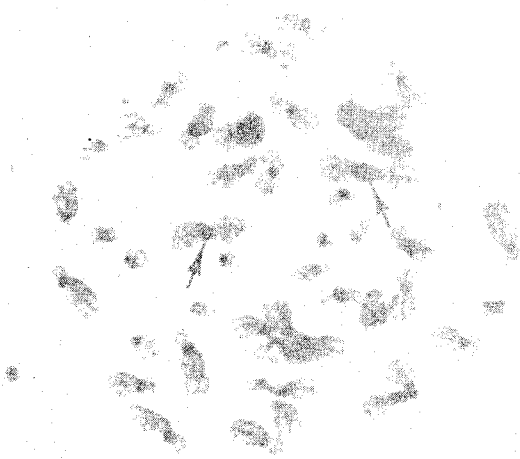
1. Phosphoglucomutaza
2 ARN ribosom 55
3 Phosphoglucomutaza-2
4 Dihydrofolat reductaza
5 Lactat dehydrogenaza A
6 ARN ribosom
7 Lactat dehydrogenaza B
8 Esteraza D
9 Đoạn ADN DI4SI
10 Hexosaminidaza A
11 Metallothioncin
12 Thymidin kinaza
13 Superoxid dismutaza-1
14 Yếu tố quyết định tinh hoàn
15 Steroid sulfataza
16 Đoạn ADN DXS 7
17 G-6-PD

Biệt hóa nhiễm sắc thể Mỗi nhiễm sắc thể được biệt hóa chiều dài của nó và một số khía cạnh của sự biệt hóa ấy có thể phân dải trên kính hiển vi quang học. ADN thì phức tạp hơn với một số protein theo cách rất đặc hiệu. Phức hợp ADN-protein cùng với một số acid ribonucleic kết hợp (ARN) được gọi là *chất nhiễm sắc*. Người ta cho rằng cấu trúc thanh mảnh của ADN và cách nó được kết đặc lại và tương tác với những protein là gắn liền với việc điều hòa sản xuất ARN và tái sao ADN, và có thể cả sự biệt hóa tế bào.

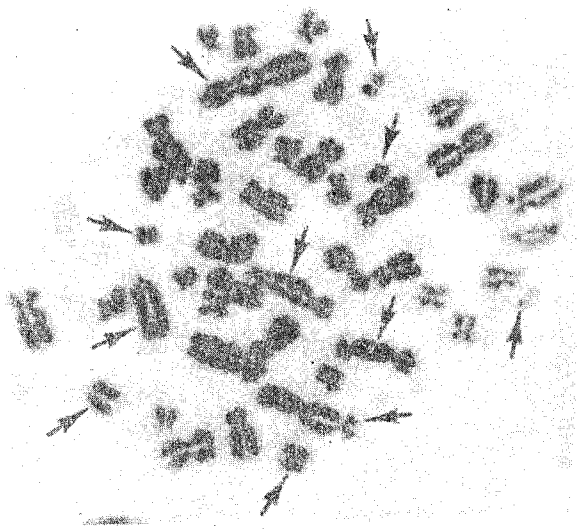
Những chuỗi bazơ nucleotid trong ADN tạo ra các g en và có thể được sao thành ARN thông tin, được phân bố trong suốt chiều dài của các thể nhiễm sắc khác nhau. Những chuỗi ấy quá ngắn nên không thấy được bằng kính hiển vi). Đã tạo được bản đồ của trên 400 gen ở các nhiễm sắc thể đặc hiệu, trong một số trường hợp tới những vùng đặc hiệu của một nhiễm sắc thể. Hình 60-3 nêu lên bản đồ khu trú một số ít trong nhiều g en có ý nghĩa lâm sàng y học.

Một số đoạn của ít nhất 12 nhiễm sắc thể thay đổi về chiều dài giữa các cá thể. Những đoạn đó có thể được mô tả bởi đặc tính bắt màu của chúng (hình 60-4). Những đoạn thay đổi gồm có những chuỗi nucleotid không được sao, có tính lặp lại cao của ADN và được truyền từ bố mẹ sang con cái thẳng theo qui luật Mendel. Các kỹ thuật gen học phân tử, có ích như sự mở rộng của cách quan sát hiển vi các nhiễm sắc thể ở người, cho phép nhận biết và xác định ở mức độ phân tử một số còn lớn hơn những đoạn thay đổi của ADN, những cái siêu hiển vi, những cái mà đôi khi được gọi là những *đoạn dài đa dạng của những mảnh hạn chế* (RFLP). Cái biến thành trong cả những đoạn thấy được và không thấy được trên hiển vi đều không liên kết với tác dụng kiểu hình có thể phát hiện được. Dù sao chúng cũng được dùng như là những cái đánh dấu tế bào có ích trong chẩn đoán trước khi sinh người ta thấy chúng nằm rất gần những địa điểm có liên quan tới bệnh (như là bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne) và trong việc xác định giao tử ở con sinh đôi, quan hệ cha con và sự sống sót của các mảnh ghép.

Những đoạn khác nhận thấy bằng hiển vi ở cánh ngắn của những nhiễm sắc thể thân có thể trung tâm lệch, được dành cho việc sản xuất những ARN ribosom và hạch nhân. Trong khi qúa trình phân bào tiến triển, những vùng tổ chức hạch nhân có xu hướng giữ tương đối không đông đặc chậm hơn là những vùng khác. Kết quả là ở pha giữa chúng bắt màu nhạt và như vậy cách biệt với những đoạn chất nhiễm sắc đậm đặc ở xa chúng trên các cạnh của nhiễm sắc thể - *những vệ tinh* (vệ tinh là những đoạn đa dạng vừa nêu). Vài vùng khác mà tương đối không đậm đặc ở pha giữa và thường hay được thấy hơn là phần còn lại bị tan vỡ hoàn toàn của chất nhiễm sắc ("gãy") thì được thấy với tỷ lệ phần trăm thấp ở những tế bào của một số người bình thường và đôi khi được gọi là những *vị trí dễ gãy*. Trong một số nhỏ trường hợp được nghiên cứu để những vị trí dễ gãy như vậy có thể nhìn thấy ở pha giữa xu hướng là một tình trạng trội được di truyền. Chỉ có một vùng như thế được biết là có ý nghĩa trong liên quan tới một tình trạng ở người, là vùng



Hình 60-4. Những nhiễm sắc thể ở pha giữa được nhuộm phát hiện dải C (C cho thể trung tâm cho chất nhiễm sắc hỗn tạp hình thành) cho thấy tính chất thay đổi di truyền về chiều dài của dải C trong nhiễm sắc thể 1 (mũi tên).



Hình 60-5. Các điểm gãy và tái sắp xếp (mũi tên) ở những nhiễm sắc thể kỳ giữa của một tế bào lympho máu đã nhận tia xạ ion hóa trước khi kích thích bằng phytohemagglutinin để đi vào S và phân chia.

được khu trú gần đầu xa (đầu bên ngoài đối với thể trung tâm) của cánh dài của thể nhiễm sắc X; ở một số gia đình nó tách biệt như là một tính trạng liên kết với X kết hợp với một hội chứng mà đặc trưng là khuyết tật tâm thần, nét mặt đặc biệt và tinh hoàn to-"hội chứng X dễ gẫy". (Địa điểm ấy là một trong những địa điểm đã được ghi trên bản đồ như thấy trong hình 60-3). Những ví dụ khác về sự chuyên biệt hóa đoạn dọc nhiễm sắc thể bao gồm *gen kết thúc* và *tâm động*. Gen kết thúc, phần cuối đầu tận của mỗi cánh, có một mối liên quan nào đó với màng nhân và có lẽ quan trọng trong việc duy trì trật tự trong nhân ở pha nghỉ; các vùng thể trung tâm là nơi gắn các vi ống ở pha giữa.

Một thí dụ khác nữa về sự biệt hóa nhiễm sắc thể là chuỗi đã được thiết lập qua đó những đoạn khác nhau tái sao trong quá trình S; một số đoạn tái sao sớm, số khác muộn. Nói chung tái sao muộn của một đoạn nhiễm sắc thể tương quan với tính i g en học. Sự tương quan ấy được ví dụ bởi một trong hai nhiễm sắc thể X trong những tế bào giới nữ; nhiễm sắc thể bị bất hoạt bởi hiệu ứng Lyon thì gần như hoàn toàn tái sao muộn (xem chương57 về sự giải thích của sự bất hoạt nhiễm sắc thể X).

Một loại chất nhiễm sắc ít được hiểu là cái mà từ lâu đã được gọi là *chất nhiễm sắc không thuần nhất-heterochromatin*. Nó rất đậm đặc không chỉ ở kỳ giữa mà trong suốt pha nghỉ. Một sự cô đặc chất nhiễm sắc như vậy rõ ràng tương quan với sự bất hoạt gen học và cả với sự tái sao muộn. Một số vùng thì đậm đặc và không hoạt động trong tất cả các tế bào (chất nhiễm sắc không thuần nhất cấu tạo) trong khi số khác, ví dụ thể nhiễm sắc X, có thể hoặc đậm đặc và bất hoạt hoặc mất đậm đặc và hoạt động (chất nhiễm sắc không thuần nhất tùy ý). Nhiều mất cân bằng thể nhiễm sắc vẫn có thể sống sau khi đẻ, bao gồm những đoạn thể nhiễm sắc giầu đoạn chất nhiễm sắc có vẻ không hoạt động hay không gây hoạt động được, nghĩa là những nhiễm sắc thể có thể là thuộc thể ba (trisomic) ở những cá thể còn sống sau đẻ hay trong trường hợp X là thể đơn (monosomic). Hoạt tính của gen đôi khi có bị ảnh hưởng nếu chúng được đặt gần những vùng của chất nhiễm sắc không thuần nhất có thể xảy ra như là kết quả của việc gẫy nhiễm sắc thể và sự sắp xếp lại.

Như thế trong mất cân bằng nhiễm sắc thể cả địa điểm gen đặc hiệu lẫn các týp đặc biệt của những chất nhiễm sắc bị hư hại hay tái sao đều quan trọng. Cũng thế, ý nghĩa của sự sắp xếp lại về cấu trúc có lẽ phụ thuộc vào việc định vị trí mới và bất thường của những gien cấu trúc và điều hòa liên quan giữa chúng với nhau và với chất nhiễm sắc kháng thuần nhất.

May mắn cho nhà tế bào học là vài đặc tính biệt hóa của nhiễm sắc thể tương quan với những mô hình tế bào học có thể tạo nên và nhìn thấy trong phòng thí nghiệm. Một số kỹ thuật hiện được dùng để làm hiện mẫu hình những dải có chiều dài và

đặc tính nhuộm màu khác nhau (hình 60-1 và 60-4). Những mẫu hình ấy giống hệt nhau trong mỗi thể nhiễm sắc I, mỗi nhiễm sắc thể II v.v... chỉ thay đổi ở những vùng trơ đa dạng đã nêu bên trên, do đó chúng có thể được dùng trong gen học tế bào lâm sàng để xác định những nhiễm sắc thể và phát hiện và nhận biết các tái sắp xếp cấu trúc.

Các nguồn gốc của sai lầm Mỗi khía cạnh của chu trình phân chia tế bào đều phức tạp. Không còn nghi ngờ gì là một số lượng lớn những địa điểm gen phải hoạt động để sản xuất ra nhiều enzym và protein cấu trúc cần thiết, để khởi phát và hoàn tất một chu trình. Một sự tinh vi và chính xác đáng kể luôn được đòi hỏi trong những sự kiện như việc chuyển một tế bào từ G1 sang S, tiến trình trật tự của quá trình tái sao, lắp ráp trục phân bào và chức năng của trục trong tách các nhiễm sắc tử trong quá trình phân bào. Một bộ phụ thêm của những địa điểm được hoạt hóa để cho phép một tế bào của dòng mầm vượt qua được những bước phức tạp của pha đầu giảm phân, bao gồm cả sự sắp đôi những nhiễm sắc thể tương ứng, tái tổ hợp gen và rồi tách rời các nhiễm sắc thể. Có lẽ tất cả những cơ chế và quá trình ấy đều có thể có sai lầm, đôi cái là ngẫu nhiên, cái khác gây nên bởi ảnh hưởng không thuận lợi của môi trường (xem hình 60-5) hay bởi sự có mặt của những đột biến có hại đối với một trong nhiều bước vừa nêu. Hơn nữa, bản thân nguyên liệu gen học cũng có thể bị tổn thương và một số týp tổn thương không được sửa hay sửa một cách sai lầm ở ADN thì về lý thuyết có thể là tố bẩm cho việc tái sắp xếp nhiễm sắc thể. Những sai lầm ở nhiều trong các bước ấy nằm đằng sau tình trạng mất cân bằng nhiễm sắc thể. Các sai lầm xảy ra ở tế bào mầm trong quá trình thụ tinh và ở giai đoạn sớm của phân chia sau thụ tinh là rất quan trọng liên quan đến sự phát triển sai của bào thai và vô sinh; các sai lầm ở tế bào thân thì quan trọng trong liên quan tới tân tạo.

NHỮNG BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Những đột biến đơn bazơ trong một gen và những hủy hoại và sao chép những đoạn nhiễm sắc thể liên quan đến cả hàng trăm đôi bazơ thì nhà gen học tế bào cũng không nhìn thấy được. Trên thực tế, nếu muốn phát hiện được rối loạn trong mẫu băng (dải) của một thể nhiễm sắc bình thường thì phải có một đoạn ADN dài bị hủy hoại, sao chép hay chuyển vị. Điều đó có nghĩa là một đột biến thể nhiễm sắc muốn được phát hiện bằng vi thể thì phải hiểu quan điểm các lượng khá lớn ADN. Dẫu sao cũng nên ghi nhận rằng cũng các yếu tố môi sinh được biết là gây nên những đột biến điểm (theo nghĩa thông thường là những chất gây đột biến) thì nói chung cũng là những chất gây gẫy nhiễm sắc thể và ngược lại. Như vậy có thể yên tâm mà ước định rằng có một phổ trải suốt từ những đột biến mà nhà tế bào gen học trông thấy được, xuống đến tận những cái phải xác định việc lập chuỗi cho nucleotid. Những đột biến mà nhà tế bào gen học trông thấy được thường có tác hại rộng về phát triển hơn là những đột biến điểm; những gen bình thường, thường là nhiều, cũng như những chất đặc biệt khác của chất nhiễm sắc mà chức năng của chúng thường chưa được rõ, được bao gồm trong những đột biến trông thấy được về mặt tế bào gen học.

Nếu toàn bộ một nhiễm sắc thể bị hư hại trong một mất cân bằng thì bộ gen được gọi là thuộc thể ba (trisomy) hay thể đơn (monosomy) đối với nhiễm sắc thể (do đó là thể ba 13, thể đơn X). Những gen và chất nhiễm sắc được mang trên nhiễm sắc thể bị hư hại như vậy sẽ có ba liều hay đơn liều tùy theo chú không phải liều đôi như bình thường khi liều lượng bất thường không tác động lên toàn bộ nhiễm sắc thể do kết quả của gẫy và sắp xếp nhiễm sắc thể được gọi là hiện tượng *thể ba một phần* (partial trisomy) hay *thể đơn một phần* (partial monosomy) để cho thấy chỉ gồm những đoạn chứ không phải toàn nhiễm sắc thể (do đó có *thể ba* một phần, 13q, *thể đơn* một phần 4p). Trong bảng 60-1 nêu lên những mất cân bằng nhiễm sắc thể thông thường cả về số lượng lẫn cấu trúc.

Tần suất Tần suất phát hiện mất cân bằng nhiễm sắc thể tùy thuộc vào quần thể thăm dò. Người ta ước tính tối thiểu là có 1 trong 10 cái thai ở người có bất thường nhiễm sắc thể. Ở phôi và bào thai người bị xảy thai tự nhiên thì tần suất mất cân bằng nhiễm sắc thể sẽ càng cao hơn nếu mẫu thủ được làm càng sớm hơn khi có thai. Sự tham gia của mất cân bằng vào trong xảy thai muộn và thai chết lưu dù không được nghiên cứu kỹ song có lẽ cũng có ý nghĩa. Trong hơn 65.000 trẻ sơ sinh liên tiếp hay lấy ngẫu nhiên đã được khám xét cho đến nay ở các phòng thí nghiệm khác nhau thì khoảng 1 trên 200 có bất bình thường nhiễm sắc thể một cách có ý nghĩa hoặc về số lượng hoặc về cấu trúc. Trong những nghiên cứu như vậy thì ít nhất 1 trong 700 trẻ sơ sinh là thuộc *thể ba* cho một trong những nhiễm sắc thể tự thân 21, 18 hay 13; khoảng 1 trên 350 sơ sinh có hiện tượng thể đơn X. Một trên 500 có một số tái sắp xếp cấu trúc, phần lớn là cân bằng về gen học. Nhưng lấy mẫu trong quần thể người lớn đôi khi cho thấy một tái sắp xếp cân bằng cấu trúc, di truyền cũng như những con số dự kiến của XXY, XYY và XXX. Đã thấy nhiều những đoạn đa dạng di truyền có vẻ vô hại (hình 60-4) và những sắp xếp lại nhỏ về cấu trúc được chứng minh bằng những kỹ thuật nhuộm dải.

Bảng 60-1. Những mất cân bằng nhiễm sắc thể thường gặp ở quần thể người và đưa đến những hội chứng có thể nhận biết trên lâm sàng*

Mất cân bằng	NST bị	Kariotyp+	Đặc điểm lâm sàng‡
	NST giới tính:		
Thể đơn	X	45,X	Hội chứng Turner
Thiếu một đoạn "thể đơn một phần"	X	46, XXp-;46,XXq-;46,X,r(X); 46, XXiso(Xp);46,X,iso(Xq)	Hội chứng Turner hay một số đặc điểm của nó
	Y	46,XYp-;46,XYq-;46,X,(Y); 46,X,iso(Yp);46;X,iso(Yq)	Hội chứng Turner hay một số đặc điểm của nó; hội chứng "loạn phát triển hỗn hợp" tuyến sinh dục có thể là do khi đồng tồn tại dòng tế bào 45,X;nguy cơ có u tinh hoàn
	NST tự thân:		
	4	46,XY,4p-	Gr,Cf,Mi,Ey,Sk,Ge,Ht,Co,Me.
	5	46,XY.5p-	Hội chứng mèo kêu:Cr,Mi,Cf,Me
	II	46,XY,IIp-	WT,Ge,Me
	13	46, XY, 13q-	RB,Cf,Me
	15	46,XY,15q-	Hội chứng Prader - Willi
	18	46,XY.18p-	Gr,Cf,Ea,Te,Po,Sk,Ht,Me
	18	46,XY,18q-	Cf,Hy,Sk,Ey
	21	46,XY,r(21)	Cf,Hp,Ea,Me
	NST giới tính:		
Thể ba	X	47,XXX	Se,Me(nhẹ),Ps
	X	47,XXY	Hội chứng Klinefelter
	Y	47,XYY	Ta,Ac,Su,B; nhưng thường hay bình thường
	NST tự thân:		
	8	46,XY/47,XY,8+	Cf,Sk,Me (trung bình)
	13	47,XY,13+	Hội chứng thể ba:Cp,Ey,Pd,Po,Ht,D,V,Sc,F,Ar,Me
	18	47,XY,18+	Hội chứng thể ba 18: Cf,Ea,V,F,Gr,D,He,Me
	21	47,XY,21+	Hội chứng thể ba 21 (hội chứng Down
Tại sao đoạn thể ba một phần	NST giới tính Y:	46,X,i(X;Y)§	Ái nam ái nữ thực hay nam giới XX
	NST tự thân:		
	9	+9+	Cf
	22	÷22qa	Gr,Cf,Ea,Cp,He,Hy,Co,
Thể hỗn tạp	Cả bộ	46,XY/46,XX	Ái nam ái nữ thực hay giả, tình trạng hỗn tạp đôi khángnguyên bề mặt huyết cầu.

** Để đầy đủ xem Begrouchy và Turleau*

+ nhiễm sắc thể giới tính có thể hoặc XY hay XX, nhưng ví dụ về kariotyp đã cho thì XY được dùng bất kỳ.

‡ Những đặc điểm lâm sàng đưa ra chỉ bao gồm một số hằng định nhất. Thiếu một đoạn hay có kèm theo sao kép cái kia và tác dụng kiểu hình là hậu quả của mất cân bằng phối hợp.

§ Chuyển chỗ một đoạn nhỏ của Y sang X chịu trách nhiệm về sự biệt hóa tinh hoàn. Bất hoạt ngẫu nhiên của X bình thường hoặc của một nhiễm sắc thể có chứa nguyên liệu của Y quyết định kiểu hình sinh dục-tinh hoàn hay buồng trứng tùy theo

a. Được xem tới qua bất kỳ một trong nhiều sắp xếp lại.

Ghi chú: Các chữ ghi tắt: Ac: trứng cá; Ar: Bệnh não thiếu năng tinh cảm

B: rối loạn hành vi;Cr: tiếng kêu đặc biệt bất thường; Cf: dị hình đồng chất sọ mặt đặc trưng; Co: cơn co giật; Cp: sứt môi hở hàm; D: chết non; Ea: tai bất thường đặc trưng; Ey: bất thường mắt; F: những ngón tay đặc trưng gối lên nhau và loe ra; Ge: bất thường bộ phận sinh dục ngoài; Gr: chậm lớn rõ rệt; Hp: huyết áp cao; Ht: dị dạng tim; Hy: giảm trương lực trẻ em; Me: giảm trí tuệ; Mi: bệnh não nhỏ; Po: tư thế đặc trưng bất thường; Pd: tật thừa ngón; Ps: thiên hướng tâm thần; RB: u nguyên bào võng mạc; Sc: khuyết tật da đầu; Se: vô kinh thứ phát; Sk: bất thường bộ xương; Su: thiếu sinh; Ta: tật khổng lồ; Te: răng đặc trưng bất thường; V: bất thường nội tạng; WT: khối u Wilms với tật không mống mắt.

Trong những quần thể người có thiểu năng tâm thần thì 10 đến 15% có nhiễm sắc thể bất thường, tỷ lệ còn lớn hơn nếu cá thể cũng có những khuyết tật giải phẫu. Người ta thấy trong một số nhóm tội phạm giới nam và ở đàn ông vô sinh, một tỷ lệ cao những người có thừa nhiễm sắc thể giới tính, một X hay một Y. Những người đàn bà vô sinh cũng bao gồm nhiều cá thể với thừa hay mất nhiễm sắc thể giới và một số đáng kể có tái sắp xếp nhiễm sắc thể cấu trúc; khoảng một phần tư nữ giới bị vô kinh tiên phát có một số bất thường ở nhiễm sắc thể X. Thỉnh thoảng cũng thấy trong nam và nữ giới vô sinh, những cá thể với gen ngăn trở quá trình giảm phân, nên được gọi là những đột biến giảm phân.

Những bất thường về số lượng Thể ba (trisomy) (47 nhiễm sắc thể) là bất thường nhiễm sắc thể hay thấy nhất ở những thai bị xảy ngẫu nhiên sớm, tiếp sau là thể đơn (45- monosomy nhiễm sắc thể) và thể tam bội (69 nhiễm sắc thể). Các nhiễm sắc thể thừa hay thiếu có thể hoặc là của bố hay của mẹ về gốc nguồn và sai lầm trong quá trình tách các nhiễm sắc thể có thể xảy ra ở dòng mầm, trứng thụ tinh (hợp tử) hay phôi non. *Thể ba* (trisomy) gặp trong mọi nhiễm sắc thể trừ cái số 1 đã được quan sát thấy trong xảy thai ngẫu nhiên, hay thấy nhất là (*thể ba 16).*

Thể ba nhiễm sắc thể giới tính (XXY, XYY và XXX) thích hợp với sự sống trong tử cung; ngược lại *thể ba* nhiễm sắc thể thân ít khi cho phép sống đến khi đẻ. Dù sao một tỷ lệ nhỏ *thể ba* nhiễm sắc thể thân vẫn sống sau đẻ. Với mục đích thực hành thì chỉ có *thể ba* 21, 18 và 13, theo tần số giảm dần. Các *thể ba* 18 và 13 gây chết non. Do đó *thể ba* nhiều ở người lớn là *thể ba* 21, XXY, XXX và XYY. Một số ít các *thể ba* nhiễm sắc thể thân như *thể ba* 8 thỉnh thoảng cũng được nêu ra trong hiện tượng khảm với cấu thành tế bào bình thường (hiện tượng khảm là sự cùng tồn tại của nhiều quần thể tế bào khác nhau về gien học, tất cả dù sao đều có gốc từ một hợp tử đơn).

Thể đơn nhiễm sắc thể thân hiếm thấy ngay trong các thai bị xảy. Trái lại thể đơn X(45,X) thấy ở khoảng 1,5% các lượt thụ thai được biết. Nó thường được thấy trong các bào thai người bị xảy ngẫu nhiên (khoảng 10%) và có với tỷ lệ một trên vài nghìn trẻ sơ sinh sống. Chưa biết lý do tử vong của phôi và bào thai 45,X, dù không có nghi ngờ gì về sự tham gia của những bất thường về phát triển; những bất thường tim mạch và thận là thông thường ở một số ít còn sống sót. Trong *thể đơn* (monosomy) X, nhiễm sắc thể giới tính bị mất có thể hoặc là một Y hay một X và là từ gốc bố hay gốc mẹ. Thường nhiễm sắc thể giới tính thứ hai không hoàn toàn vắng mặt mà bị thay thế bởi một Y hay X đã được sắp xếp lại về mặt cấu trúc. Thể khảm là thông thường ở những đứa trẻ sống với *thể đơn* X (monosomy); ở đây các mô được cư trú bởi không chỉ những tế bào với bộ 45, X mà cả bởi những tế bào khác, có thể với bộ nhiễm sắc thể giới tính thứ hai đã được sắp xếp lại theo một cách nào đó.

Chiếm ba thể nhiễm sắc hiếm thấy ở trẻ đẻ sống và thường dẫn đến chết sớm ngay khi trong thể khảm có tế bào bình thường: 46 XY, XY/69 XXY. Những tác dụng kiểu hình của *thể ba* nhiễm sắc thể thân. của 47,XXY và *thể đơn* X (45,X) có tính chất đặc trưng và được xác định rõ ràng cho nên việc chẩn đoán thường không khó (xem chương 333). Những tác dụng của các thể tạng 47, XYY và 47, XXX kém rõ ràng hơn cho nên những bộ ấy thường ít được chẩn đoán.Thể khảm với sự cùng tồn tại của các quần thể tế bào bình thường và bất thường có thể gây ra một kiểu hình bất thường gần với bình thường.

Các cơ chế gây những bất thường về số lượng thì có thể rất nhiều và chưa được xác định.

Có một tác dụng rất rõ ràng nhưng không giải thích được của tuổi mẹ trong thể ba 21, 18, 13, XXY và XXX. Ít nhất là trong trường hợp trisomy 21, tác dụng của tuổi mẹ đã thể hiện bất chấp tinh trùng hoặc trứng có đóng góp thể nhiễm sắc thừa và lúc thụ tinh hay không. Trên 1/3 số trẻ có trisomy 21 là do phụ nữ trên 35 tuổi sinh ra trong khi nhóm tuổi này chỉ chiếm có 1/10 tổng số sinh đẻ.

Tần số của *thể ba* 21 tăng từ 0,5 đến 0,7 trên 1000 trường hợp đẻ sống giữa tuổi 21 va 23 đến 3,1 trên 1000 ở tuổi 35; 10,5 trên 1000 ở tuổi 40 và 33,6 trên 1000 ở tuổi 45. (Tác dụng của tuổi cha cũng có thể có ở *thể ba* 21). Chiếu tia X liều thấp ở người mẹ cũng liên quan đến tăng tần suất của *thể ba* 21. Sau khi một đứa bé có *thể ba* 21 đẻ ra thì nguy cơ tái diễn trong những lần chửa sau tăng lên xấp xỉ 1%. Về nguyên nhân của *thể ba* X, sự kết hợp thường gặp của bộ 45, X trong thể khảm với các bộ bình thường và với tái sắp xếp cấu trúc của X và Y cho thấy là giao tử hay phôi trước khi làm tổ thường là mục tiêu của sự cố gây gẫy nhiễm sắc thể.

Những bất thường về cấu trúc Một số những tái sắp xếp cấu trúc nhiễm sắc thể là do di truyền và một số khác là biểu hiện đột biến mới. Chưa biết nguyên nhân của tái sắp xếp mới, dù người ta cho rằng một phần là do ngẫu nhiên và một phần là do tác dụng của những nhân tố môi trường như hóa chất gây đột biến hay bức xạ ion hóa lên dòng mầm giao tử hay phôi non (hình 60 5). Phần lớn tái sắp xếp de novo là có nguồn gốc ở người cha.

Nhiều tái sắp xếp nhiễm sắc thể đã biết chỉ được phát hiện một lần hay một số ít lần. Số khác được phát hiện nhiều lần. Cùng một thứ xảy ra ở những ca thế và gia đình không có liên quan với nhau. Ví dụ sự chuyển vị này gặp nhất có thể xảy ra hoặc là kết quả của một đột biến mới hoặc do di truyền tác động lên nhiễm sắc thể 14 ở thể trung tâm hoặc gần thể trung tâm của chúng. Trong sự chuyển vị ấy chỉ mất chất nhiễm sắc trơ từ những cánh ngắn nhỏ. Cũng hay gặp sự chuyển vị tương tự ở nhiễm sắc thể 14 và 21. Các bộ nhiễm sắc thể mang tái sắp xếp có thể được cân bằng về mặt gen học hoặc thực sự là như vậy nên không chuyển đạt một tác dụng kiểu hình bất lợi nào cho những người mang; khoảng hai phần ba số tái sắp xếp được phát hiện khi theo dõi nhưng trường hợp đẻ sống sau đó là được cân bằng thế nhưng bộ nhiễm sắc thể có thể mất cân bằng và tác động xấu lên phát triển đó là trường hợp thông thường khi tái sắp xếp được phát hiện trong khi theo dõi những xảy thai tự nhiên hay ở những cá thể có nhiều dị dạng và thiểu năng tâm thần. Một số tái sắp xếp cân bằng được truyền từ thế hệ này qua thế hệ sau mà không gây ra tác dụng lâm sàng. Dẫu sao trong những trường hợp khác chúng rất quan trọng đối với những thành viên của người thân thích đã di truyền chúng, do việc mang thai với bộ gen không cân bằng. Ví dụ những người mang một số chuyển vị 13 và 14 (đã nêu trên) là có nguy cơ sinh những đứa con có hội chứng thể ba 13, và những chuyển vị được di truyền bao gồm nhiễm sắc thể 21 có xu hướng cho hội chứng *thể ba* 21. Khoảng 5% trẻ đẻ sống có hội chứng thể ba 21 thì có một chuyển vị và khoảng một phần năm số ấy có thể phát hiện chuyển vị trong bố hoặc mẹ.. Bởi vì phần lớn những trẻ với hội chứng *thể ba* 21 do chuyển vị được sinh từ những phụ nữ dưới 30 tuổi nên việc tìm một chuyển vị là quan trọng khi đứa trẻ có hội chứng lâm sàng đó được sinh ra từ bố mẹ trẻ.

Những chuyển vị khác nhau dành cho các người mang những nguy cơ khác nhau về khả năng sinh con có tái sắp xếp không cân bằng. Không thể dự đoán trước được những nguy cơ đó trên cơ sở lý thuyết về các chuyển chỗ có thể xảy ra trong quá trình giảm phân. Nhưng số liệu kinh nghiệm có ích về nguy cơ của các chuyển vị thường gặp đã được thu thập. Ví dụ như chuyển vị 14; 21, sẽ gây nguy cơ sinh con có hội chứng trisomy 21 cho 2% người mang là nam giới cân bằng và 10% người mang là nữ giới.

Ngược lại mỗi người mang cân bằng của chuyển vị 21; 21 chỉ chờ đợi, có những đứa con không cân bằng. Thông tin loại ấy là cần thiết cho những ai muốn nghe theo tư vấn di truyền đối với những rối loạn nhiễm sắc thể.

NHỮNG KẾT HỢP BỆNH Những tổ hợp khác nhau của các bất thường ở những cá thể có khuyết tật liên quan với các thay đổi tại bộ nhiễm sắc thể. Bằng cách ấy người ta đã xác định được những hội chứng lâm sàng do các mất cân bằng nhiễm sắc thể đặc hiệu (nhiều bệnh thấy trong nhi khoa lại ít có ý nghĩa trong y học người lớn vì chúng gây tử vong ở nhũ nhi hay trisomy trẻ nhỏ).

Mất cân bằng nhiễm sắc thể tự thân Trong ba *thể ba* nhiễm sắc thể tự thân được thấy ở trẻ đẻ sống thì chỉ thể ba 21 là có thể tồn tại sau thời kỳ thơ ấu. Kiểu hình gây nên bởi một nhiễm sắc thể 21 thừa trước gọi là dạng Mông cổ nhưng nay là hội chứng Down hay hội chứng *thể ba* 21, có đặc điểm đặc trưng và dễ chẩn đoán khi mới sinh: thiểu năng tâm thần, người thấp, nhược trương lực, có đầu ngắn, cổ rụt, mặt đặc thù (mắt sếch, cầu mũi dẹt, tai nhỏ hay gấp, rung giật nhãn cầu, miệng trễ), hàm ếch hẹp, bàn tay rộng mà ngắn với ngón út cong, kẽ chân giữa ngón cái và ngón thứ hai rộng, vân bàn tay chân đặc trưng. Những phát hiện thêm có thể bao gồm *thể ba* 21, những khuyết tật khác và nhiễm khuẩn cũng có thể gây tử vong sớm. Dù sao những bệnh nhân qua được tuổi thơ thường đạt đến độ tuổi lớn, đôi khi đến tận tuổi già. Xu thế phát triển bệnh bệnh bạch cầu ở những trẻ bị bệnh không tồn tại trong cuộc đời về sau. Đôi khi nếu là phụ nữ thì có thể có thai và dự đoán một phần nữa con cháu của họ cũng có *thể ba*21.

Hiện tượng khảm của *thể ba* 21 với tế bào bình thường (46/47 +21) có thể xảy ra ở những cá thể với những đặc điểm thay đổi của hội chứng *thể ba*

21, có lẽ nhiều người bị thể khảm ấy. Nguy cơ sinh con có hội chứng ba thể nhiễm sắc 21 ở những người đó đã tăng lên nhưng đáng tiếc là thể khảm của họ thường chỉ được phát hiện khi đã sinh con bị bệnh. *Thể ba* một phần, *thể đơn* một phần hay sự tổ hợp của cả hai, giải thích nhiều trường hợp trong cả trẻ con lẫn người lớn có nhiều khuyết tật về phát triển kết hợp với thiểu năng tâm thần. Đôi khi một chuyển vị nhiễm sắc thể thân cân bằng được phát hiện ở người lớn phát triển bình thường nhưng bị xảy thai liên tiếp hay sinh sản dưới mức bình thường, có hay không có con đẻ sống hoặc có dị tật

Mặc dù *những tác dụng* trên kiểu hình của những tình trạng mất cân bằng đoạn nhiễm sắc thể khác nhau có thể xảy ra là *thay đổi và không đặc hiệu,* đưa tới những bất thường đôi khi tạo thành những hội chứng lâm sàng nhận biết được. Sau đây là hai ví dụ: (1) Nếu một sự tái sắp xếp gây nên *thể ba* một phần ở đúng bằng ngoài cùng của cánh dài 21 thì sẽ phát triển những đặc tính lâm sàng tạo thành hội chứng đầy đủ kết hợp với một nhiễm sắc thể 21 thêm, một liều gấp ba của các đoạn khác của cánh dài nhiễm sắc thể 21 cũng gây những tác dụng hại nhưng không phải là hội chứng *thể ba* 21; (2) *Thể đơn* một phần của một đoạn ngắn bên trong cánh ngắn nhiễm sắc thể 5 gây nên thiểu năng tâm thần, một bộ đặc biệt và một tiếng kêu khác thường trong thời kỳ nhũ nhi. Nhóm dấu hiệu ấy được biết như là hội chứng 5p - hay hội chứng mèo kêu.

Bởi vì một số lớn những tương quan Karyotyp và kiểu hình đã được thấy trong những năn gần đây, cho nên hiện nay đã biết được những hội chứng đặc hiệu khác gây nên bởi mất cân bằng của những đoạn khác nhau (bảng 60 - I). Ví dụ có thể nêu một vài hội chứng như ba bán phần 9p, và 18p. Đến nay còn đang biết thêm những tái sắp xếp chưa mô tả trên và những hội chứng lâm sàng tương ứng của chúng. Bất kỳ một hội chứng nào trong đó có thể là kết quả hoặc của một tái sắp xếp nhiễm sắc thể mới (de novo) hoặc của sự hình thành một giao tử mất cân bằng về gen học ở một người có thai, trong tình trạng cân bằng, một sự tái sắp xếp có tác động đến đoạn có liên quan.

Trong phần lớn những cá thể bị mất cân bằng nhiễm sắc thể không kể đoạn nào bị, có hiện diện một độ tương tự kiểu hình. Những đặc tính có định kỳ và không đặc hiệu ấy, bao gồm thiểu năng tâm thần, thiểu năng sinh trưởng, dị hình tai, mũi, dị tật tim của týp chuẩn, bất thường về các vân và gạch da, dị hình các ngón. (Như một quy luật là không cần quan tâm đến mất cân bằng nhiễm sắc thể thân trong bệnh căn của các dị tật giải phẫu không kèm theo thiểu năng tâm thần). Không biết tại sao những bất thường tương tự lại xảy ra với nhiều mất cân bằng đoạn khác nhau như vậy nhưng khi vài đặc tính như thế được thấy trên một cá thể thì chúng là một chỉ định lâm sàng có giá trị cho việc phân tích tế bào di truyền học. Sự mất cân bằng tác động lên một số đoạn nào đó cũng gây nên những thay đổi kiểu hình đặc hiệu; một ví dụ là tiếng kêu không bình thường trong hội chứng 5p - đã nói trên những thí dụ khác về tính đặc hiệu là u nguyên bào võng mạc, nó có thể phát triển khi có một liều đơn của dải đặc biệt nhiễm sắc thể 13, hay hội chứng Prader - Willi thường kết hợp với một rối loạn của một dải gần thể trung tâm của nhiễm sắc thể 15. Trong khi mà các thay đổi không đặc hiệu lôi kéo sự chú ý của nhà lâm sàng về khả năng có mất cân bằng nhiễm sắc thể thì những tình trạng đặc hiệu có thể gợi ý về chính đoạn nào của bộ gen đã bị tổn thương.

Mất cân bằng nhiễm sắc thể giới tính (xem cả chương 333)Trái với mất cân bằng nhiễm sắc thể tự thân, mất cân bằng nhiễm sắc thể giới tính chỉ có những tác dụng kiểu hình tương đối nhẹ. Đó là vì ngoài một cái trong bộ của tế bào thân thì các nhiễm sắc thể X thường hầu hết hoàn toàn bị bất hoạt và vì nhiễm sắc thể Y thì mang ít gen ngoài những yếu tố quyết định về tinh hoàn. Những địa điểm liên kết với X (trái với các địa điểm nhiễm sắc thể tự thân) hoạt động bình thường với liều đơn: giới nam là bán hợp tử đối với những gen liên kết X, chỉ có một nhiễm sắc thể X (trừ khả năng có thể có là một số nhỏ địa điểm trên Y tương ứng với một đoạn của X); nữ giới thì về chức năng là bán hợp tử qua tác dụng Lyon. Việc thêm một nhiễm sắc thể giới ngoài nữa vào bộ gen nam hay nữ bình thường sẽ có một tác dụng kiểu hình nhưng không đủ để ngăn cản sự sống sót bên trong tử cung. Vì thông thường không có những khuyết tật giải phẫu lớn, những người có bộ gen 47, XXY và 47 XYY đều là nam giới và 47, XXX đều là nữ thường không được nhận ra cho đến tuổi thành niên hay muộn hơn, nhiều khi không bao giờ được chẩn đoán cả.

Hội chứng Klinefelter (chương 333) trong thể kinh điển bao gồm tinh hoàn nhỏ, vô sinh, vú to, với mức độ khác nhau của tình trạng androgen hóa dưới

mức, đôi khi với suy giảm tâm thần nhẹ, hành vi chống đối xã hội hay cả hai, là hậu quả của việc thêm một X ngoài vào bộ gen nam giới: 47, XXY. Cái X thừa ấy ngăn trở bằng một cách nào đó vào sự sống sót của những tế bào dòng mầm và hậu quả là teo các ống sinh tinh và vô tinh trùng. Đôi khi những tác dụng trên kiểu hình nhẹ đến một cách đáng ngạc nhiên, tinh hoàn teo là một cách đáng chú ý duy nhất nhận thấy ở những người khỏe mạnh và thích ứng với xã hội. Thể khảm 46, XY,/47, XXY đôi khi xảy ra và có thể cải thiện tác dụng trên kiểu hình của cái X thừa. Tác dụng trên kiểu hình càng rõ và suy giảm tâm thần càng mạnh hơn nếu có hơn hơn một nhiễm sắc thể giới tính ngoài thêm vào bộ nhiễm sắc thể giới nam: 48, XXXY hay 49, XXXXY.

Tác dụng trên kiểu hình của 47, XYY kém được xác định rõ; dù thường hay có tăng chiều cao, khó khăn về hành vi và vô sinh, đôi khi cái Y thêm vào cũng được thấy ở nam giới bình thường. Bộ gen hiếm 48, XXYY có hậu quả là vô sinh có lẽ vì cái X thừa như trong hội chứng Klinefelter có 47, XXY. Kiểu hình liên kết với 47, XXX cũng chưa xác định rõ nhưng thấy có tăng về tần số những phụ nữ có suy giảm tâm thần, chứng loại tâm thần và những bất thường về kinh nguyệt; bộ nhiễm sắc thể ấy đôi khi cũng thấy ở những phụ nữ khỏe mạnh bình thường. Cần phải làm sáng tỏ hơn nữa về những tác dụng trên cá tính và hành vi của cả ba bộ 47, XXY, 47, XYY, và 47, XXX .

Việc mất một nhiễm sắc thể Y hay nhiễm sắc thể X thứ hai có một tác dụng quyết liệt trên sự phát triển. Nếu nó không gây xảy thai thì nó có hoặc không có thể được nhận ra khi mới đẻ. Nếp gấp da gáy lỏng lẻo và phù bàn tay và chân ở một đứa bé gái mới đẻ có hay không có những bất thường thận hay tim mạch có thể hướng cho việc chẩn đoán bộ 45, X. Hội chứng Turner (loạn phát tuyến sinh dục) là biểu hiện về sau (chương 333): thân hình ngắn, kháng với mọi cách điều trị. Nhi tính cơ quan sinh dục nữ trong và ngoài còn các phần khác bình thường, các tuyến sinh dục không có tế bào mầm, chỉ như là những dải sinh dục, và những bất thường khác nhau về thận, tim mạch, bộ xương và ngoại bì. Nếu không điều trị bằng oestrogen thì sự phát triển của bộ vú vẫn là nhi tính và kinh nguyệt không xuất hiện. Mặc dù suy giảm tâm thần không phải là một đặc điểm nhưng thường hay thấy một tình trạng không trưởng thành rõ ràng về xúc cảm.

Hội chứng Turner cũng có thể là kết quả về mặt phát triển vài cấu tạo nhiễm sắc thể bên cạnh 45, X. Trạng thái khảm cũng như những bất thường cấu trúc của một nhiễm sắc thể giới tính thứ hai dù là một Y hay một X, cũng tạo nên một phổ những rối loạn về cả bình diện lâm sàng lẫn gen học tế bào. Một thành phần tế bào nam hay nữ bình thường có thể có mặt cùng với thành phần tế bào 45, X hay một thành phần có thể mang một nhiễm sắc thể bất thường về cấu trúc. Những bất thường phổ biến của X và Y là sự hình thành nhiễm sắc thể đều cánh (mất một cánh còn cánh kia nhân đôi) hay mất một phần hay hoàn toàn một cánh. Ở một số người bị, tất cả mọi tế bào đều có 46 nhiễm sắc thể với một X bình thường cộng với một X hay Y bất thường, ví dụ 46, XXp -, mất một đoạn ở cánh ngắn ở một X. Ở một số khác một thành phần thứ hai hoặc thứ ba của tế bào có thể cũng có mặt ví dụ, 45, X/46, XXp - về mặt lâm sàng thể thấy một hội chứng Turner thuần túy kết hợp với các tổ hợp khác nhau của những Karyotyp ấy nếu một trong chúng là *thể đơn* hay là *thể đơn một phần* đối với X.. Dù sao khi những tế bào mang Y cùng tồn tại với những tế bào 45, X, ví dụ như 45, X/46, XYY, thường hay phát triển tình trạng mơ hồ về sinh dục và truyền sinh dục có thể thay đổi từ chỉ là những dải đến tinh hoàn có thể hoạt động *(hội chứng loạn phát tuyến sinh dục hỗn hợp)*; ở đây dễ có nguy cơ có u ác tính tuyến sinh dục. Khi các tế bào 46, XX cùng tồn tại với 45, X thì có nhiều mức độ thay đổi chức năng buồng trứng có thể được duy trì, kể cả sự rụng trứng. Mặc dù kiểu hình có thể gần mô hình nam hay nữ bình thường khi các tế bào bình thường và bất thường cùng tồn tại cũng không thể đoán trước được tác dụng của tình trạng khảm. Do đó hội chứng lâm sàng liên kết với thể đơn X và những Y hay X bất thường về cấu trúc có thể đi từ kiểu hình nam trội qua hội chứng Turner đều một kiểu hình gần như hoàn toàn nữ.

Hai trường hợp hiếm khác cần được nêu ra - *ái nam ái nữ thực* và *thể nam 46,* XX (xem thêm chương 333): ái nam ái nữ thực khi ở cùng một cá thể có tồn tại cả mô tinh hoàn lẫn mô trứng và mô trứng chứa nang. Trong phần lớn trường hợp là bộ nhiễm sắc thể 46, XX với các dải có vẻ bình thường. Thật

đặc biệt mới có thể ái nam ái nữ với bộ 46; XYY; hiếm là thể khảm 46, XY/46, XX, mỗi trong hai thành phần tế bào bắt nguồn từ một giao tử khác nhau. Thứ nữa là giống đực có thể hãn hữu có bộ 46, XX.Vì ở nam giới 47, XXY cái X thứ hai gây trở ngại cho sự giảm phân nên hay có vô tinh. Ở cả hai ái nam ái nữ thực với 46, XX và ở nam với 46, XX bị phá vỡ cái quy luật cho rằng cần có một Y để cho sự biệt hóa tinh hoàn xảy ra. Dẫu sao cả hai trường hợp đều có thể có cùng một cơ sở bệnh sinh; cách giải thích có lý nhất là một sự chuyển chỗ huyền bí của đoạn quyết định tinh hoàn của Y sang nhiễm sắc thể kia.

Suy giảm tâm thần liên kết với X Trong quần thể chung thì có nhiều nam hơn nữ bị suy giảm tâm thần và bệnh này khi có tính chất gia đình thì cũng tác hại ưu tiên lên nam. Trong một số họ hàng như vậy suy giảm tinh thần nặng rõ ràng tách ra như một tình trạng liên kết X.

Dù không phải do sự mất cân bằng nhiễm sắc thể, một nguyên nhân mà trên đã nêu, có thể được chẩn đoán bởi những kỹ thuật gen tế bào trong một tỷ lệ đáng kể những gia đình trong đó suy giảm tâm thần được tách biệt, X ở nam giới bị bệnh hay cũng X đó ở mẹ chúng được hay có thể được nhận biết về gen tế bào bằng những thao tác kỹ thuật. Gần cuối cánh dài của nó (Xp), cái nhiễm sắc thể X không bình thường ấy về mặt kiểu hình cho thấy một đoạn nhuộm mầu yếu và do đó nhạt, nó thường được thấy ở kỳ giữa theo một tỷ lệ thay đổi nhưng thường nhỏ ở những người bị bệnh. Bởi lẽ đoạn ấy thường được nhìn thấy là bị gẫy trong một số của kỳ giữa cho nên đôi khi nó được ghi nhận như là một vị trí dễ gẫy và trường hợp ấy là *hội chứng X dễ gẫy*. (" X - dễ gẫy" không được chứng minh ở tất cả các gia đình có suy giảm tâm thần liên kết với X).

Thay đổi nhiễm sắc thể trong ung thư Giả thuyết về một thay đổi trong bộ nhiễm sắc thể có thể là nguyên nhân của ung thư đã được nêu ra gần bảy chục năm lại đây, nhưng sự việc ấy vẫn chưa được khẳng định. Thay đổi nhiễm sắc thể thì chả thiếu trong ung thư nhưng sự việc chủ yếu - là quá nhiều thay đổi đã là lý do chính làm nhiều người từ bỏ chúng như là có một ý nghĩa bệnh căn. Dẫu sao sự ủng hộ cái ý kiến cho rằng thay đổi nhiễm sắc thể có ý nghĩa trong bệnh sinh của ung thư người là từ hai nhận xét sau: (1) những nguyên nhân do môi trường đã biết của ung thư người (hóa chất gây ung thư và tia xạ ion hóa) cũng là những yếu tố gây gẫy nhiễm sắc thể và tái sắp xếp ở tế bào trong nuôi cấy, và trong mỗi cái ấy nguy cơ bị ung thư lại tăng lên - hội chứng Bloom, thiếu máu Fanconi và mất điều hòa giãn mao mạch. Như vậy những nguyên nhân môi trường và gen học đã biết làm tăng đột biến nhiễm sắc thể, tất cả đưa đến ung thư.

Phần lớn các ung thư ở người có bộ nhiễm sắc thể thêm bị hư hại. Bảng 60 - 2 nêu nên một số những cái hay thấy. Trong bệnh bạch cầu, u lympho và một số rối loạn sinh trưởng tủy thì những hư hại ít lan tràn hơn là ở những khối u rắn và như vậy dễ xác định hơn. Trong một số u lympho người ta hay thấy nhiễm sắc thể 14 bị tái sắp xếp cấu trúc với điều gẫy ở một đoạn đặc hiệu. Trong trên 95% của bệnh bạch cầu dòng hạt mạn tính, chuyển chỗ được phát hiện ở nhiễm sắc thể 22 (thông thường nhiễm sắc thể 9 là nhiễm sắc thể khác bị hư hại), cái mà được gọi là nhiễm sắc thể Ph và trong phần lớn các trường hợp có thể chứng minh là số 22 không có đại bộ phận cánh dài của nó; nếu bệnh chuyển sang pha nguyên bào thì thường Karyotyp cũng thay đổi, một số phụ thêm các thay đổi nhiễm sắc thể được thêm dần từng bước theo một chuỗi không ngẫu nhiên. Trong bệnh bạch cầu ấy thay một số khác, những thay đổi nhiễm sắc thể khác nhau có giá trị chẩn đoán cũng như giá trị hạn chế về hiện tượng và chọn cách trị liệu.

Những khối u rắn thường được nghiên cứu chậm trong biến diễn của chúng hơn là những bệnh của tủy xương. Chúng cho thấy những thay đổi rộng karyotyp cả về cấu trúc lẫn số lượng. Những tế bào khác nhau từ cùng một khối u có những thay đổi về số lượng và những tái sắp xếp cấu trúc tương tự, nhưng ở cùng loại khối u lấy từ người khác thì những thay đổi thường thấy khác. Sự thiếu tính đặc hiệu bề ngoài ấy dẫu sao một phần là do tính phức tạp của những thay đổi và người ta đã biết một số ví dụ về những hủy hoại nhiễm sắc thể đặc hiệu cho một khối u rắn ví dụ trong hầu hết các u màng não có liên kết với hủy hoại nhiễm sắc thể 22.

Bảng 60 -2. Một số bất thường nhiễm sắc thể lặp gặp ở ung thư người

Ung thư			Sự lầm lạc	Những vùng nhiễm sắc thể bị
Bệnh bạch cầu:				
	Dòng hạt mạn tính		Chuyển chỗ	9q34 và 22 q
	Cấp tính không phải dòng lympho:	M1	Chuyển chỗ	9q34 và 22q11
		M2	Chuyển chỗ	8q22 và 21q22
		Me	Chuyển chỗ	15q22 và 17q11
	Kinh dòng lympho		thể ba	12
	Cấp dòng lympho:	L1 - L2	Chuyển chỗ	9q 34 và 12q11
		L2	Chuyển chỗ	4q21 và 11q23
		L3	Chuyển chỗ	8q24 và 14q32
Lympho:	Burkitt		Chuyển chỗ	8q24 va 14q22
	Thuộc nang		Chuyển chỗ	14q32 và 18q21
U rắn:	lành tính:	U màng não	Thiếu sót hay thể ba đơn 22	
		Tuyến mang tai hỗn hợp	Chuyển chỗ	3p25và 8p21
	Ác tính:	phổi tế bào nhỏ	Thiếu sót	băng 3p14 và 3p23
		U nguyên bào não	Thiếu sót	băng 1p31 sang 3p36
		Buồng trứng		
		Carinoma tuyến tinh hoàn	Chuyển chỗ	6q21 và 14q24
		U nguyên bào võng mạcthiếu sót		băng 13q14
		U Wilms thiếu sót		băng 11p13

Ghi chú: cách xếp loại FAB (French - American - British) của lơ koz được dùng ở trên điểm gẫy nhiễm sắc thể và danh pháp băng là theo hội nghị Paris Birht Befects: original Articles series VIII (7): 1 - 46, 1971). Kí hiệu nhiễm sắc thể và cách của nhiễm sắc thể (ví dụ 9q có nghĩa là cánh dìa của nhiễm sắc thể số 9 xuất hiện trước tiếp theo là vùng nhiễm sắc thể và băng trên cánh ấy (ví dụ 9q34 nghĩa là băng 4 vùng 3 trên cánh dài các nhiễm sắc thể 9).

Những phát hiện gen tế bào ở các khối u rắn trong bệnh bạch cầu chứng minh bản chất clon của ung thư ở người.

NHỮNG NHẬN ĐỊNH KỸ THUẬT có thể quan sát các nhiễm sắc thể của người ở kỳ giữa trong bất kỳ mô nào mà có đủ chu trình tế bào, do thế có thể làm những tiêu bản từ phần lớn các mô phôi và từ tủy xương người lớn, mô lympho và những mô ác tính chọn lọc. Để tìm thể khảm thì hay đòi hỏi phải nghiên cứu nhiều mô. Một số mô không chắc cho những tế bào ở kỳ giữa thì có thể nuôi cấy và những tiêu bản nhiễm sắc thể có thể được làm từ những tế bào đạt đến gián phân in vitro. Các tế bào lympho T được kích thích để đi vào chu trình phân bào bằng phytohemaglutinin, là chất liệu chuẩn để chẩn đoán tình trạng mất cân bằng cấu trúc nhiễm sắc thể. Trong một số bệnh tăng sinh tủy và bệnh bạch cầu, các tế bào máu tuần hoàn không kích thích cũng tự nhiên phân chia sau ít giờ nuôi cấy. Nuôi cấy các nguyên bào xơ lâu dài có thể lấy từ những miếng sinh thiết nhỏ ở da hay từ những mảnh từ nhiều loại mô khác mặc dù cần những phương tiện thí nghiệm tinh vi và những thời gian hơn để làm được các tiên bản gen học tế bào. Dịch cũng là một trong những nguồn tế bào thích hợp cho nuôi cấy và các tế bào có nguồn gốc phôi được dùng rộng rãi trong chẩn đoán trước sanh về mất cân bằng nhiễm sắc thể những tế bào, đặc biệt khi có mang ở những người phụ nữ tuổi đã cao hoặc đã có một đứa con có mất cân bằng nhiễm sắc thể rồi. Những tiêu bản kỳ giữa cũng có thể được làm từ những sinh thiết tua nhau trong 3 tháng đầu của thai nghén.

Những tế bào có nhân trong thời kỳ nghỉ có thể được dùng để nghiên cứu chất nhiễm sắc giới. Những

tế bào niêm mạc miệng và nang chân tóc là dễ lấy nhất nhưng những tiêu bản phẫu thuật hay tử thiết hoặc những tế bào trong nuôi cấy nhiều khi cũng có ích. Chất nhiễm sắc X (trước gọi là thể Barr) là thể đông đặc nằm sát màng nhân có ở tế bào nữ bình thường, nó bao gồm chất nhiễm sắc của một nhiễm sắc thể X. gây nên chất nhiễm sắc X ở bất kỳ một tế bào riêng biệt nào là cái bị bất hoạt và tái sao muộn về mặt gen học vì thế mà số lượng những đám chất nhiễm sắc X là một chỉ thị của số lượng những nhiễm sắc thể X nhiều hơn một. Chất nhiễm sắc Y là một đoạn chủ yếu bất hoạt về mặt gen học của nhiễm sắc thể Y, nó được chứng minh bằng cách nhuộm quinacrin và xem rõ kính hiển vi huỳnh quang, nó có mặt ở nhân kỳ nghỉ của các tế bào mang Y (ví dụ các tế bào 48, XXYY có chứa một chất nhiễm sắc X và hai đám chất nhiễm sắc Y).

Những tiêu bản nhiễm sắc thể giảm phân từ những sinh thiết tinh hoàn đôi khi có ích trong những trường hợp vô sinh không rõ. Ở đây có thể nhận biết được những chuyển chỗ và những rối loạn xác định về mặt gen học trong quá trình sắp đôi giảm phân.

Kỹ thuật tái tổ hợp ADN đã được dùng cùng với những kỹ thuật gen học tế bào thông thường để xác định những bất thường nhiễm sắc thể ở mức tinh vi hơn. Do có được những mẫu dò đặc hiệu với địa điểm hay những đoạn nhiễm sắc thể nên đã có thể nhận biết những đoạn nhiễm sắc thể liên quan đến các sắp xếp lại ở đó những kỹ thuật nhuộm băng không đủ sức phân giải. Trong chẩn đoán trước khi đẻ, những mẫu dò với RFLP (đã nói trước đây) đôi khi được dùng để nhận biết xem nhiễm sắc thể nào đã được di truyền sang bào thai. Cái đó có ích đối với những người mang thai có nguy cơ bị bệnh liên kết X, xác định ở thai giới nam xem nhiễm sắc thể độc nhất X có phải là cái chứa địa điểm đặc biệt không mong muốn là một trong hai bố mẹ mang như trong bệnh loạn dưỡng có Duchenne hay bệnh ưa chảy máu. Kỹ thuật tái tổ hợp cũng có thể có ích trong những bệnh theo sau một mô hình trội di truyền như múa vờn Huntington, xác định thai bằng cách xác định xen RFLP liên kết mật thiết với gen đột biến có mặt hay không có mặt. Trong một số trường hợp đã có nhưng mẫu dò đối với bản thân những gen đột biến không mong muốn. Những mẫu dò đặc hiệu đối với nhiễm sắc thể Y có thể xác định giới tính của phôi hay thai nhi nếu có thể có được một ít tế bào ví dụ bằng sinh thiết tua nhau thai hay chọc nước ối. Chúng cũng có một giá trị chẩn đoán trong những ca lưỡng tính không rõ, ở đây cần tìm một nhiễm sắc thể Y hay một đoạn của Y.

Đôi khi các nhiễm sắc thể ở kỳ giữa cần được phân tích để xác định xem chất liệu gien có bị gây tổn thương bởi một yếu tố môi trường nào đó (tia xạ, hóa chất, virus). Những tế bào tăng sinh in vivo có thể dùng để tìm bằng chứng về tổn thương đối với chất liệu gen của một người hay của một quần thể nào đó. Một cách khác là có thể xử lý những tế bào nuôi cấy bằng yếu tố có nghi vấn để xem yếu tố ấy có gây nhiễm sắc thể hay không, hay nó tăng cường trao đổi và tái sắp xếp nhiễm sắc tử. Một hệ thống thử nghiệm ít công phu hơn là phân tích nhiễm sắc thể kỳ giữa, nhưng có khả năng cho thấy gẫy nhiễm sắc thể đã xảy ra hoặc in vivo hay in vitro, là việc xác định tỷ lệ những tế bào không phân chia mà có một nhân nhỏ. Một cái nhân nhỏ được tạo ra khi một đoạn nhiễm sắc thể thiếu thể trung tâm nên đi chậm ở pha sau (đáng lẽ nó bắt buộc phải xảy ra) và bị bao quanh thành một nhân riêng biệt ở kỳ cuối. Thử nghiệm nhân nhỏ có ích trong việc theo dõi những quần thể tiếp xúc với chất gây gẫy nhiễm sắc thể, nó cũng tương đương sự tiếp xúc với chất gây đột biến hoặc chất gây ung thư.

61. DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH DI TRUYỀN

TIẾP CẬN VIỆC DỰ PHÒNG

Xu hướng các cặp muốn có gia đình nhỏ hơn càng tăng sự quan tâm về những đứa con phải khỏe mạnh và không có bệnh về gen. Do đó người thầy thuốc chăm sóc sức khỏe ban đầu được yêu cầu giữ một vai trò tích cực hơn trong dự phòng và điều trị những bệnh di truyền. Trong phần lớn các trường hợp người thầy thuốc tuyến đầu có thể tư vấn di truyền học một khi đã nắm vững những nguyên lý lý tương đối đơn giản về gen học y học (chương 57) và tư vấn di truyền học (sẽ bàn bên dưới).

TƯ VẤN DI TRUYỀN HỌC HỒI CỨU Việc dự phòng những bệnh gen đòi hỏi sự nhận biết ra những đôi bạn đời có khả năng tạo ra những kiểu gen

bệnh. Cái đó bao gồm những đôi trong ấy một trong hai cá thể mang một gen đột biến trội hay liên kết X hay một chuyển chỗ cân bằng, hay những đôi trong đó cả hai cá thể đều mang một gen lặn bệnh ở cùng một địa điểm. Những cá thể như thế thường được nhận biết qua một đứa con hay một người họ gần bị bệnh, trong đó có thể cung cấp tư vấn di truyền học hồi cứu về từng trường hợp.

Khi cần khuyên những thành viên trong một gia đình về nguy cơ truyền một bệnh mà một người nào đó trong gia đình đã bị mắc, bước đi đầu tiên của người tư vấn là phải chắc chắn có một *chẩn đoán đúng* - đặc biệt phải chắc chắn là vấn đề đặt ra thực sự có nguồn gốc gen học. Điều đó đặc biệt quan trọng trong những bệnh mà có thể có hay không có nguyên nhân gen học ví dụ như bệnh điếc hay bệnh đần độn trí tuệ. Tiếp nữa, nếu bệnh có một yếu tố di truyền thì phải để ý đến khả năng của *tính hỗn tạp g en học* tức là hoàn cảnh trong đó nhiều bệnh gen tương tự về mặt lâm sàng có thể cho những mô hình di truyền khác nhau. Ví dụ có hai thể methemoglobin huyết di truyền rất giống nhau, nhưng một là di truyền nhiễm sắc thể tự thân lặn và một là di truyền nhiễm sắc thể tự thân trội.

Để ước lượng *nguy cơ tái diễn*, ban đầu người ta phải xác định xem cái gì đã biết về cơ chế gen học điều tiết cái bệnh vừa nói đến. Khi tồn tại nhiều cơ chế gen học hay khi những yếu tố môi trường có thể gây ra những tình trạng không phân biệt được về mặt lâm sàng thì phải tính *những xác suất tương ứng* của các cơ chế khác nhau hoạt động trong một gia đình riêng biệt. Đối với những chứng bệnh xác định bởi sự di truyền đơn giản theo Mendel thì không có khó khăn gì trong việc tiên đoán xác suất một đứa con mắc bệnh, miễn là nhận biết được kiểu gen của bố mẹ. Việc nhận biết kiểu g en bố mẹ là dễ nhất đối với những bệnh nhiễm sắc thể tự thân lặn hay liên kết X bởi vì trong hai thể di truyền Mendel này các tổn thương cơ bản thường bao gồm những thiếu xót enzym đơn giản mà hiện nay đã có những thử nghiệm sinh hóa đối với chúng.

Đối với những rối loạn trội nhiễm sắc thể thân, việc xác định kiểu gen bố mẹ khó hơn bởi vì mới chỉ biết được tổn thương cơ bản cho một số ít những bệnh ấy thôi và việc chẩn đoán thể dị hợp tử đối với một bệnh trội phụ thuộc gần như hoàn toàn vào sự đánh giá lâm sàng và sự phân tích cẩn thận phả hệ. Khi khuyên bảo một gia đình trong đó một người bị mắc một bệnh trội, thì quan trọng là phải có một cuộc khám xét lâm sàng thích hợp tất cả những thân thuộc gần (cấp I) và có chọn lọc đối với họ hàng xa. Nếu thân thuộc không có bệnh thì các triệu chứng lâm sàng có thể bị che dấu bởi *sự xuất hiện ở tuổi muộn* và *tính thay đổi trong biểu hiện* hay phải nghĩ đến khả năng một đột biến trội mới. Bảng 61-1 nêu ra những bệnh trội hay gặp nhất ở người lớn và những phương pháp sẵn có để phát hiện thể dị hợp tử.

Khi tư vấn những gia đình về những bệnh g en đa yếu tố như bệnh đái tháo đường, trong đó hình thái di truyền không rõ ràng thì người thầy thuốc phải dùng đến những ước lượng nguy cơ do kinh nghiệm đã rút ra được từ những số liệu thu thập hồi cứu (bảng 57-5).

Khi đã xác định được kiểu gen bố mẹ thì tiên lượng gen học được trình bầy dưới hình thức xác suất của một đôi vợ chồng nào đó sinh con mắc bệnh. Người thầy thuốc phải đoán chắc cặp vợ chồng phải hiểu không chỉ ý nghĩa của những con số nguy cơ ấy mà cả tính nặng nhẹ của bệnh và tính thay đổi trong biểu hiện lâm sàng. Nói một cách khác, khi đề cập đến một bệnh như u xơ thần kinh thì quan trọng đối với bố mẹ là phải nhận thức không chỉ là họ sẽ có 50% nguy cơ có một đứa con mắc bệnh ấy mà cả có một tỷ lệ nào đó người bệnh ở thể nặng, một tỷ lệ ở thể nhẹ. v.v... Họ cũng phải hiểu biết về tác động có thể có đối với gia đình của họ: một bệnh mà chết ngay sau khi đó phải được xếp là bệnh nặng hơn là bệnh chết ở tuổi 16, nhưng cả sau này lại có một tác động xấu xa hơn đối với gia đình.

Mặc dù những gia đình khác nhau phản ứng khác nhau đối với cùng một nguy cơ, phần lớn các cặp vợ chồng đến tìm tư vấn di truyền học sẽ có một loạt hành động dựa trên cơ sở thông tin thu được. Nói chung người thầy thuốc nên tránh ý kiến thẳng là họ nên hay không nên có con. Đối với những bệnh gen quan trọng với nguy cơ tái diễn bằng hay hơn một trên 10 thì phần lớn bố mẹ nhụt chí không dám có con thêm nữa. Khi mà nguy cơ ít hơn 1 trên 10 thì phần lớn bố mẹ tiếp tục có con thêm.

Bảng 61-1. Các phương pháp phát hiện những thể dị hợp tử không triệu chứng trong những bệnh di truyền trội hay gặp

Bệnh	Phương pháp phát hiện thể dị hợp tử Các phát hiện thực thể	Các thử nghiệm	Lợi ích điều trị của bệnh chẩn đoán sớm
ĐƯỜNG TIÊU HÓA, GAN VÀ TỤY			
Bệnh Gilbert		Bilirubin huyết thanh	Tránh nhầm với các bệnh gan khác nặng hơn
Hội chứng Peutz-Jeghers	Chấm melanin ở môi, niêm mạc miệng và ngón	Chiếu tia X ruột non	Làm rõ nguyên nhân chảy máu tiêu hóa
Bệnh polyp gia đình		Chiếu tia X đại tràng; soi đại tràng	Dề phòng carcinoma đại tràng
Hội chứng Gardner	U đa nang bã, u mỡ u xơ, u xương, bất thường răng, u xơ	Tia X đại tràng và tiểu tràng, soi đại tràng	Dề phòng carcinoma đại tràng
CHUYỂN HÓA VÀ NỘI TIẾT			
Carcinoma tủy tuyến giáp - hội chứng u tế bào ưa crôm		Calcitonin huyết thanh, đo huyết áp	Dề phòng carcinma tuyến giáp và biến chứng huyết áp cao
Bệnh đa u tuyến nội tiết	Nhiều u mỡ	Caici huyết thanh gastrin, đường huyết, chiếu tia X yên bướm, dạ dầy và ruột non	Dề phòng biến chứng của cường năng tuyến cận giáp, hạ đường huyết, loét dạ dầy, di căn ung thư
Cường năng tuyến cận giáp gia đình		Calci huyết, hormon cận giáp	Dề phòng tổn thương thận và biến chứng của calci huyết cao
Tăng cholesterol huyết gia đình	U vàng gân, ban vàng, cung giác mạc	Cholesterol huyết, hoạt năng cảm thụ với LDL của tế bào xơ nuôi	Dề phòng bệnh mạnh vành sớm
TIM VÀ MẠCH			
Hội chứng Holt-Oram	Bất thường ở ngón cái và cổ tay, tiếng thổi ở khuyết tật vách nhĩ tim	Tia X tay; đánh giá tim	Dề phòng biến chứng của khuyết tật vách nhĩ tim
Hội chứng Noonan	Tình trạng quá cách xa các bộ phận đôi; cằm nhỏ, tai thấp, sụp mí, biến dạng ngực, tinh hoàn ẩn, thì thầm hẹp van động mạch phổi	Dánh giá tim; tia X bộ xương, chụp thận nội tĩnh mạch (dị tật ở thận)	Dề phòng suy tim

Phì đại vách không cân đối	Tiếng ngựa phi tiền tâm thu; mạch dặc biệt ở động mạch cổ	Điện tâm đồ, tâm thanh độ	Dề phòng đột tử, ngất, đau thắt ngực, suy tim
Thể di truyền trội của khuyết tật vách nhĩ tim	Tiếng thổi ở tim	EGG cho thấy blốc tim độ I, blốc nhánh phải, lệch trục phải	Dề phòng biến chứng khuyết tật vách nhĩ tim

HUYẾT HỌC

Hồng cầu tròn di truyền	Lách to; vàng da	Phiến dàn máu; đếm hồng cầu lưới; huyết sắc tố; thử sức bền thẩm thấu	Dề phòng thiếu máu, sỏi mật ống mật
Chứng giãn mạch ngoại vi di truyền xuất huyết	Diểm giãn mạch ở lưới môi, giác mạc, tai, ngón tay, dò động-tĩnh mạch phổi	Chụp tia X phổi	Làm rõ nguyên nhân chảy máu cam và đường tiêu hóa
Bệnh Willebrand		Thử nghiệm miễn dịch globulin chống chảy máu huyết tương; thời gian máu chảy	Dề phòng chảy máu đường tiêu hóa và đường tiết niệu

MÔ LIÊN KẾT VÀ XƯƠNG

Hội chứng Ehler -Danlos (typ I, II, III)	Lỏng khớp; da mỏng dễ giãn, dễ bầm tím, hạt calci hóa dưới da		
Hội chứng Marfan	Thủy tinh thể lạc chỗ; tiếng thổi van hai lá và động mạch chủ; chân tay quá dài	Khám nghiệm đèn khe, chụp tia X xương mu ngón trỏ	Làm giảm nguy cơ tách động mạch chủ; Dề phòng mù
Bệnh tạo xương bất toàn	Gẫy nhiều chỗ; lỏng khớp; lòng trắng màu xanh lơ; điếc; trào ngược động mạch chủ	Chụp X quang xương	

THẬN

Hội chứng Alport	Diếc thần kinh; đục thủy thể, thủy tinh thể hình nón; thủy tinh thể hình cầu	Xét nghiệm nước tiểu, soi mắt đèn rãnh	Dề phòng urê huyết
Hội chứng móng tay - xương bánh chè	Móng tay méo; không có xương bánh chè	Chụp X quang xương chậu (sừng mỏm chậu), xét nghiệm nước tiểu	Làm rõ nguyên nhân huyết niệu và nitơ huyết cao
Bệnh thận đa nang		Xét nghiệm nước tiểu chụp thận nội tĩnh mạch, đo huyết áp	Dề phòng u rê huyết và biến chứng huyết áp cao

Nhiễm toan ống thận		Chụp X thận (đọng calci) pH nước tiểu toan, điện giải huyết thanh; Ca.	Đề phòng nhiễm thận; loãng xương, sỏi thận
HÔ HẤP			
Phù thần kinh mạch		Dậm độ huyết thanh chất úc chế Cl esteraza của bổ thể	Giảm rủi ro đột tử do phù họng và làm rõ tại sao đau bụng cấp
NGOÀI DA			
Bệnh u xơ thần kinh	Vết caphê sữa; u xơ thầnkinh, vẹo cột sống		Đề phòng thoái hóa ác tính của u xơ thần kinh
Hội chứng Waardenburg	Sống mũi rộng, tóc lang trắng tạn; mống mắt.tạp sắc; lông mi trắng; điếc		Làm rõ nguyên nhân gây điếc
Hội chứng nơvi tế bào đáy	Nhiều carcinoma tế bào đáy, nang hàm; hốc ở gan bàn tay và chân; Khiếm khuyết bộ xương (xương sườn, nứt đốt sống, vẹo cột sống)	Tia X sọ (calci hóa liền não) và bộ xương	Cắt bỏ ung thư da; phẫu thuật chỉnh hình
THẦN KINH			
Bệnh Charcot-Marie-Tooth	Bàn chân lõm; teo cơ chầy và bắp ("chân cò"; mất phản xạ gân sâu	Sinh thiết cơ và thần kinh da bắp	Sửa dáng đi bằng giày sửa dáng và những biện pháp chỉnh hình
Loạn dưỡng cơ, tăng trương lực cơ	Trương lực cơ tăng; tiêu cơ thái dương và úc đòn chũm; đục thủy tinh thể, hói; giảm năng tuyến sinh dục	Soi mắt đèn rãnh; đo điện cơ, Ig huyết thanh, điện tâm đồ	Phòng trước bloc tim hoàn toàn
Loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng cơn		Do hoạt tính uroporphyrinogen synthetaza trong hồng cầu	Giảm nguy cơ bị cơn thần kinh bằng tránh các thuốc làm nặng như barbiturat
Xơ cứng nổi cục	Adenom bã nhờn; vết da trắng; mảng s sagreen, u xơ quanh móng		Đề phòng cơn co giật
Múa vờn Huntington	Hoang tưởng; thay đổi nhân cách động tác múa vờn; sa sút trí tuệ		
Các hội chứng liệt từng thời kỳ (các týp K giảm, tăng và bình thường	Tăng trương lực cơ do lạnh gây ra	Diện cơ đồ; K huyết thanh	Giảm tần số lên cợn bằng tránh những chất làm nặng như ăn nhiều cacbohydrat và ra lạnh.
DO THUỐC GÂY RA			
Tăng nhiệt ác tính		Creatin phosphokinaza huyết thanh	Tránh giai đoạn tăng nhiệt gây chết do gây mê toàn thân

TƯ VẤN DI TRUYỀN HỌC VIỄN CẢNH Trái lại với tư vấn di truyền học hồi cứu, trong đó lời khuyên được nói ra sau khi đã có ít nhất một đứa con mắc bệnh được đẻ ra, trong tư vấn viễn cảnh thì ý kiến được nói ra với những người có khả năng mang những gen lặn trước khi đẻ một đứa con bị bệnh. Vì là bước đầu, cái đó yêu cầu sự nhận biết những cá thể dị hợp tử bằng phương cách thử hàng loạt quần thể. Sau đó những người dị hợp tử chưa lập gia đình được nói cho biết nếu họ lấy một người dị hợp tử khác đối với cái gen ấy thì họ sẽ có nguy cơ có con mắc bệnh. Cuối cùng nếu hai người dị hợp tử đã lấy nhau rồi, thì có khả năng ngăn việc đẻ những đứa trẻ mắc bệnh nếu bệnh có thể chẩn đoán bằng chọc nước ối trong tử cung.

Việc thử quần thể hàng loạt để phát hiện dị hợp tử có thể làm được đối với nhiều bệnh nhiễm sắc thể thân lặn (thiếu máu hồng cầu hình liềm, thalassemia chủ yếu và bệnh Tay-Sachs), những bệnh này xảy ra với tần số cao ở một số dân tộc. Ví dụ 8% người Mỹ da đen mang gen hồng cầu hình liềm và 4% người Do Thái Ashkenazi mang g en Tay-Sachs.

Những chương trình thử hàng loạt mang theo nhiều vấn đề đạo đức và xã hội. Thông báo cho một người khỏe mạnh rằng họ (nam hay nữ) mang một gen đột biến đặc hiệu có thể gây bệnh cho con cái nếu mà họ lập gia đình theo một cách nào đó, khác với việc khuyên bảo bố mẹ đã có một đứa con mắc bệnh. Còn biết rất ít về tác động xã hội và tâm lý cũng như sự phân biệt về công ăn việc làm có thể xảy ra khi phát hiện ra là một người có mang một cái gen "xấu".

CHẨN ĐOÁN TRƯỚC KHI SINH Việc sử dụng chọc nước ối qua đường bụng cho phép chẩn đoán một số bệnh gen ở giai đoạn đủ sớm để kết thúc việc mang thai và tránh được việc đẻ một đứa trẻ có khuyết tật. Cách làm đó giúp cho những cặp vợ chồng có những đứa con không mắc bệnh quý hồ họ đồng ý kết thúc thai nghén nếu khi phát hiện được ra là thai bất thường. Chọc nước ối là hút qua thành bụng nước ối từ tử cung. Nên làm cách ấy khi thai được từ 14 đến 16 tuần tuổi do một nhà sản phụ khoa thuần thục thực hiện thì kỹ thuật vô hại với cả mẹ lẫn thai nhi.

Có khả năng chẩn đoán bằng cách xem nước ối trực tiếp. Ví dụ khi mức α-fe toprotein cao là một chỉ thị tương đối tốt về sự có mặt của nứt đốt sống hay một bất thường của ống thần kinh. Thông thường hơn chẩn đoán trước sinh đòi hỏi nuôi cấy tế bào phôi in vitro một quá trình phải cần đến hơn 3 tuần. Bằng cách ấy có thể xác định được karyotyp của phôi để nhận biết giới tính của phôi và phát hiện những sai lệch về nhiễm sắc thể. Hơn nữa nhiều sai lầm chuyển hóa bẩm sinh cũng có thể được phát hiện bằng những thử nghiệm hoạt tính enzym đặc hiệu hay những chất đa dạng chiều dài ADN (chương 58) trong các tế bào phôi nuôi cấy. Bảng 61-2 nêu lên những sai sót bẩm sinh mà chẩn đoán trước khi sinh thường có thể làm được. Còn nhiều bệnh khác liên tục được bổ sung thêm vào danh mục ấy.

Một cách tiếp cận mới có triển vọng về chẩn đoán trước khi sinh, gọi là lấy mẫu nhung mao màng đệm cho phép nhận biết những bất thường gen giữa tuần lễ thứ 9 và 12 của thời kỳ thai nghén. Kỹ thuật gồm việc đưa một ống thông qua cổ tử cung tới nhau thai để lấy một mẫu của nhung mao màng đệm đang phát triển gồm các tế bào nuôi và trùng điệp. Một lần hút là cho 10 đến 20 mg mô ướt đủ để nghiên cứu nhiễm sắc thể, hoạt tính exzym và các chất đa dạng ADN. Những thử lâm sàng đang tiến hành cho thấy đó là một biện pháp tương đối an toàn mà chỉ nhầm lẫn khoảng 4%, một con số không vượt quá tỷ lệ ở trong dân chúng nói chung.

Chẩn đoán trước khi sinh thường được chỉ định trong những hoàn cảnh có nguy cơ cao sau đây: (1) đôi vợ chồng đã có trước đây một đứa trẻ bị nứt đốt sống hay không có não; (2) cặp vợ chồng trước đây đã có một đứa con bị sai lệch nhiễm sắc thể như thể ba 21 của hội chứng Down; (3) đôi mà vợ hoặc chồng mang một nhiễm sắc thể chuyển đổi với hội chứng Down; (4) Những cặp vợ chồng rủi ro cao có con với một sai lầm chuyển hóa bẩm sinh có thể phát hiện được và (5) phụ nữ có thai trên 35 tuổi hay già hơn. Bảng 61-3 nêu lên những chỉ định chủ yếu cho chẩn đoán trước khi sinh, các nguy cơ có liên quan và các phương pháp nhờ đó có thể phát hiện một phôi thai bất thường.

Bảng 61-2. Những sai sót chuyển hóa bẩm sinh mà chẩn đoán trước sinh có thể làm được (Danh mục bán phần)

NHỮNG RỐI LOẠN VỀ CHUYỂN HÓA CACBOHYDRAT
Những bệnh về tàng trữ glycogen - Týp II, III và IV
Galactoza huyết
Thiếu hụt galactokinaza
Thiếu hụt pyruvat decacbocylaza
NHỮNG RỐI LOẠN VỀ CHUYỂN HÓA ACID AMIN
Acid arginin succinic niệu
Citrilin huyết
Homocystin niệu
Bệnh nước tiểu có mùi sirô gỗ thích
Acid methylmalonic niệu
Acid isovaleric huyết
Tăng glycin ketotic trong máu
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPOPROTEIN VÀ LIPID
Tăng cholesterol huyết đồng hợp tử gia đình (týp không có cảm thụ)
Hội chứng Refsum
RỐI LOẠN ENZYM LYSOSOM
Bệnh polysacharid nhầy týp I (hội chứng Hurler)
Bệnh polysacharid nhầy týp II (hội chứng Hunter)
Bệnh polysacharid nhầy týp III (hội chứng Sanfilipo týp A và B)
Bệnh polysacharid nhầy týp VI (hội chứng Maroteaux-Lamy)
Bệnh polysacharid nhầy týp VII (thiếu hụt β-glucuronidaza)
Bệnh tế bào I
Thiếu hụt phosphataza acid lysosom
Hội chứng Wolman và bệnh tàng trữ cholesteryl este
Bệnh Fabry
Bệnh Gaucher
Bệnh Krabbe (bệnh loạn dưỡng chất trắng não có tế bào dạng cầu)
Chứng loạn dưỡng chất trắng não dị sắc
Bệnh Niemann - Pick
Bệnh Tay-Sachs
Bệnh Sandhoff
Bệnh loạn dưỡng hạch toàn thân
Bệnh loạn dưỡng hạch ở người trẻ
Bệnh loạn dưỡng fucozid
Bệnh loạn dưỡng mannosid
Bệnh Farber (bệnh u hạt mỡ)
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA STEROID
Thiểu năng 2I-hydroxylaza - tăng sản thượng thận bẩm sinh
Thiểu năng sulfataza steroid (bệnh vảy cá liên kết X)
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PURIN VÀ PIRIMIDIN
Hội chứng Lesch-Nyhan
Chứng acid orotic niệu di truyền
Bệnh khô da nhiễm sắc tố
Thiếu hụt adenosin deaminaza (thiểu năng miễn dịch phối hợp)
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA KIM LOẠI
Hội chứng Menkes
RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PORPHYRIN VÀ HEM
Chứng loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng đợt
RỐI LOẠN MÔ LIÊN KẾT, CƠ VÀ XƯƠNG
Chứng giảm phosphataza (một số týp)
RỐI LOẠN MÁU VÀ MÔ SINH MÁU
Thiếu máu hồng cầu hình liềm
Thalassemia α
Thalassemia β
Thiếu hụt gluco-6-phosphat dehydrogenaza
RỐI LOẠN CHUYỂN VẬN
Rối loạn đường cystin

Bảng 61-3. Các chỉ định chủ yếu cho chẩn đoán trước khi sinh

Tình huống lâm sàng	Ước lượng nguy cơ thai phôi cho phôi %	Phương pháp phát hiện bất thường
Cặp vợ chồng có một đứa con trước đã bị tật nứt đốt sống trước hay vô não	5	Đo α-fetoprotein trong nước ối.
Cặp vợ chồng có một đứa con trước bị rối loạn nhiễm sắc thể như thể ba 21 của hội chứng Down	2	Phân tích nhiễm sắc thể của tế bào nước ối nuôi cấy
Cặp mà vợ hoặc chồng có một chuyển chỗ cân bằng của hội chứng Down	5-20	Phân tích nhiễm sắc thể của tế bào nước ối nuôi cấy
Phụ nữ có thai 35 tuổi hay cao hơn tăng nguy cơ có con với hội chứng Down	1-2	Phân tích nhiễm sắc thể của tế bào nước ối nuôi cấy
Cặp vợ chồng có nguy cơ có con với một sai lầm chuyển hóa bẩm sinh có thể phát hiện được	25 hay 50	Phân tích hóa sinh tế bào nước ối nuôi cấy

CÁC CÁCH TIẾP CẬN ĐỂ ĐIỀU TRỊ

Mục đích của điều trị các bệnh g en là làm thay đổi lịch sử tự nhiên của tình trạng gen sao cho người bị mắc có thể sống một cuộc sống thoải mái và khỏe mạnh mặc dù có một kiểu gen đột biến. Một cách điều trị như vậy có thể hoàn tất đối với một số bệnh di truyền bằng cách dùng những cách tiếp cận khác nhau bao gồm (1) loại bỏ hay hạn chế những thức ăn độc; (2) bổ sung chuyển hóa; (3) rút thải những sản phẩm độc; (4) phẫu thuật và (5) ghép cơ quan. Bảng 61-4 nếu những thí dụ về những bệnh di truyền ở người lớn mà đã có thể điều trị có kết quả cho đến nay.

Bảng 61-4. Một số rối loạn di truyền người lớn mắc mà chữa được

Phương pháp điều trị	Rối loạn
HẠN CHẾ CƠ CHẤT TRONG CHẾ ĐỘ ĂN	
Lactoza	Thiếu hụt lactaza
Galactoza	Gaclactoza huyết và thiếu hụt galactoza
Fructoza	Tính không chịu được fructoza kinaza
Mỡ trung tính	Thiếu hụt lipoprotein lipaza gia đình
Acid phytanic	Hội chứng Refsum
Phenylalanin	Phenylketon niệu

THAY THẾ KHI THIẾU SẢN PHẨM CUỐI

Vitamin D và phosphat	Bệnh còi xương giảm phosphat máu
Cortisol	Các hội chứng thượng thận sinh dục
Thyroxin	Bướu cổ gia đình
Uridin	Acid orotic

RÚT THÁO CHẤT TÍCH TRỮ

Thay thế sterol bởi những resin dị hợp tử liên kết với acid mật	Tăng cholesterol huyết gia đình và chất ức chế tổng hợp cholesterol
Thay thế cystin bởi penicilamin D	Cystin niệu
Loại đồng bằng penicilamin D	Bệnh Wilson
Loại acid uric bằng các chất uricosuric	Bệnh gút

KHUẾCH ĐẠI HOẠT TÍNH ENZYM

Pyridoxin (vitamin B6)	Homocystin niệu
Vitamin B12	Acid methylamalonic niệu
Phenobarbital	Biến thể của bệnh Crigler-Najjar và các thể khác của tăng bilirubin huyết không kết hợp.

THAY THẾ PROTEIN ĐỘT BIẾN

Gamma-globulin	Vô gammaglobulin huyết
Yếu tố VIII (AHG)	Bệnh ưa chảy máu
Truyền hồng cầu đã chiếu tia	Bệnh thiểu năng miễn dịch kết hợp nặng
chứa adenosin deaminaza	

GHÉP CƠ QUAN

Thận	Bệnh Fabry, bệnh loạn dưỡng cystin, hội chứng Alport, thận đa năng (người lớn)
Tủy xương dị gen	giảm gammaglobulin huyết giảm lympho (týp Thụy Sĩ), hội chứng Wiskott - Aldric, thiểu năng miễn dịch phối hợp nặng
Gan	Tăng cholesterol huyết gia đình (đồng hợp tử)

PHẪU THUẬT

Cắt lách	Chứng hồng cầu tròn di truyền
Nối tĩnh mạch cửa-chủ	Bệnh tích trữ glycogen (týp 1) và tăng cholesterol huyết đồng hợp tử gia đình
Cắt bỏ đại tràng	Bệnh polyp đại tràng gia đình
Cắt bỏ tuyến giáp	Hội chứng carcinoma tủy tuyến giáp

Mục 2. Miễn dịch học lâm sàng

62. MỞ ĐẦU MIỄN DỊCH HỌC LÂM SÀNG

Nghiên cứu cơ bản về miễn dịch học đã dẫn đến tiến bộ trong nhiều lĩnh vực lâm sàng, từ dị ứng và thấp khớp học đến thần kinh học và tim học. Kỹ thuật kháng thể đơn dòng đã đảo lộn việc nghiên cứu những kháng nguyên bề mặt tế bào của những tế bào điều hòa miễn dịch và cung cấp những chế phẩm thử đơn đặc hiệu đối với bất kỳ phần tử đích chủ yếu nào. Việc phân lập, tạo clon và xác định trình tự gen đối với các thụ thể kháng nguyên trên tế bào B (globulin miễn dịch) và tế bào T (chuỗi α và β của cảm thụ kháng nguyên tế bào T) và các sản phẩm của vị trí phù hợp mô chủ yếu (kháng nguyên HLA) đã cho những bằng chứng cần thiết để bắt đầu hiểu chức năng hiệu ứng miễn dịch. Cái đó bao gồm cả tính đa dạng danh mục kháng nguyên tế bào T và B, tính cảm ứng tình trạng tự dung nạp (tính không phản ứng của tự kháng nguyên) và tính điều hòa sự phát triển và biệt hóa tế bào miễn dịch. Cũng như vậy các kỹ thuật sinh học phân tử đã cung cấp những phương cách gen để nghiên cứu và sản xuất số lượng lớn cuả những phân tử được tiết ra (sản phẩm của tế bào lympho, *lymphokin*; của tế bào đơn nhân, *monokin)*, những phân tử này điều hòa chức năng tế bào miễn dịch. Cuối cùng khi tìm ra nhóm virus thuộc chủng retrovirus có ái tính với tế bào lympho của người (xem chương 239) gây nên nhiều thể bệnh bạch cầu (HTLV typ I bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn), và suy giảm miễn dịch (HTLV III/LAV, lymphoadenopathy-associated virus), hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) và sự phân tích các cơ chế gen học của việc HTLV làm thay đổi sự phát triển của tế bào T bình thường đã dẫn đến sự hiểu biết một số khía cạnh của sự phát triển bình thường và bất thường tế bào miễn dịch. Hiểu biết về sự kiểm soát quá trình phát triển và biệt hóa tế bào miễn dịch sẽ dẫn đến những biện pháp mới và đặc hiệu để điều trị những bệnh có rối loạn điều hòa miễn dịch như bệnh tự miễn bệnh, thiểu năng miễn dịch, và những bệnh ác tính của hệ thống miễn dịch. Mục đích của chương này là cung cấp những điều cốt yếu về miễn dịch với sự nhấn mạnh đặc biệt trên những nguyên lý liên quan đến việc thông hiểu những biểu hiện lâm sàng và thử nghiệm muôn hình muôn vẻ của rối loạn miễn dịch ở mức cơ sở.

KIỂU HÌNH VÀ CHỨC NĂNG CÁC TẾ BÀO MIỄN DỊCH Hai nhánh của hệ thống miễn dịch là tế bào lympho từ tuyến ức (T) và các tế bào lympho từ tủy xương hay tương đương túi bìu (B), cả hai đều bắt nguồn từ tế bào gốc chung. Nhiều týp tế bào khác như tế bào đơn nhân-đại thực bào giữ những vai trò chủ yếu trong các giai đoạn cảm ứng chính của hệ thống miễn dịch là các tế bào T, B và lympho lớn có hạt và tế bào đơn nhân đại thực bào. Những tế bào không phải dòng lympho như các bạch cầu trung tính, toan tính và kiềm tính tham gia trong đáp ứng viêm mà là hậu quả của một số phản ứng miễn dịch và như vậy thì cũng phải được tính đều trong khuôn khổ chức năng miễn dịch (bảng 62.1). Tỷ lệ và phân phối của những tế bào có thẩm quyền miễn dịch trong các tổ chức khác nhau phản ánh tình hình lưu chuyển, các hình thái cư trú và những khả năng chức phận của tế bào. Tủy xương có chứa những tế bào đa năng có thể sản sinh ra mọi týp tế bào sinh huyết và là nơi trưởng thành chính của các tế bào B, đơn nhân-đại thực bào và bạch cầu hạt. Các tế bào tiền thân của T cũng xuất phát từ tủy xương nhưng rời nơi này khi còn non để đến cư trú tại truyến ức cần cho việc hoàn chỉnh và trưởng thành. Những tế bào lympho T trưởng thành, tế bào lympho B và tế bào đơn nhân đi vào trong vòng tuần hoàn và đến cư trú tại các tổ chức lympho ngoại vi (hạch lympho, lách) và các tổ chức lympho ở ống tiêu hóa (hạch, mảng Peye và ruột thừa) và chờ được hoạt hóa qua tương tác với kháng nguyên ngoại lai. Những tế bào hiệu ứng dòng tủy đã trưởng thành (bạch cầu trung tính, toan tính và kiềm tính) rời tủy xương và di chuyển trong máu ngoại vi cũng như cư trú trong tổ chức để hoàn tất nhiệm vụ hiệu ứng liên kết cùng đáp ứng với kháng nguyên ngoại lai.

Bảng 62-1. Đặc điểm của những tế bào hiệu ứng viêm và miễn dịch ở người

Týp tế bào	Phân tử bề mặt chức năng	Chức năng tế bào qua phân tử bề mặt.
Tế bào lympho T	Phúc hợp cảm thụ kháng nguyên tế bào T3/T	Nhận diện kháng nguyên Hoạt hóa tế bào T
	Cảm thụ hồng cầu cừu (kháng nguyên T11)	Hoạt hóa tế bào T
	Kháng nguyên T4	Dấu ấn của tế bào T cảm ứng bang trợ và dưới nhóm tế bào T độc tế bào. Phân tử T4 tạo thuận cho việc nhận diện kháng nguyên bởi tế bào T4+ và là một phân tử nhận diện bề mặt qua đó virus HTLVIII.LAV/(AIDS) gây nhiễm dưới nhóm ấy.
	Kháng nguyên T8	Dấu ấn của tế bào độc và ức chế
	Cảm thụ Interleukin 2 (IL-2)	Có ở tế bào T hoạt hóa, gắn với IL-2.
Tế bào lympho B	Globulin miễn dịch bề mặt (sIg) cảm thụ Fc của IgG	Nhận diện kháng nguyên, hạt hóa tế bào
	Cảm thụ C3	Gắn phức hợp miễn dịch Gắn phức hợp miễn dịch,
Tế bào lympho to có hạt (LGL)	Cảm thụ Fc của IgG	Gắn phức hợp miễn dịch
Tế bào đơn nhân-đại thực bào	Cảm thụ Fc của IgG	Gắn và thực bào các phức hợp miễn dịch
	Cảm thụ C3	Gắn và thực bào phức hợp miễn dịch
	Kháng nguyên MHC lớp II (hòa hợp mô)	Trình diện kháng nguyên cho các tế bào T và B
	Cảm thụ hóa ứng động	Hóa ứng động và cực hóa tế bào
Bạch cầu trung tính	Cảm thụ Fc của IgG	Gắn và thực bào phức hợp miễn dịch
	Cảm thụ hóa ứng động	Hóa ứng động và cực hóa tế bào
	Cảm thụ C3	Gắn và thực bào phức hợp miễn dịch
Bạch cầu toan tính	Cảm thụ Fc của TgG	Gắn phức hợp miễn dịch
	Cảm thụ C3	Gắn phức hợp miễn dịch
Dưỡng bào và bạch cầu kiềm tính	Cảm thụ Fc của IgE	Phóng thích hạt chứa các chất trung gian của quá mẫn nhạnh sau khi có gắn chéo giữa IgE đã bám lên tế bào qua Fc, với dị nguyên (kháng nguyên).
	Cảm thụ C3	

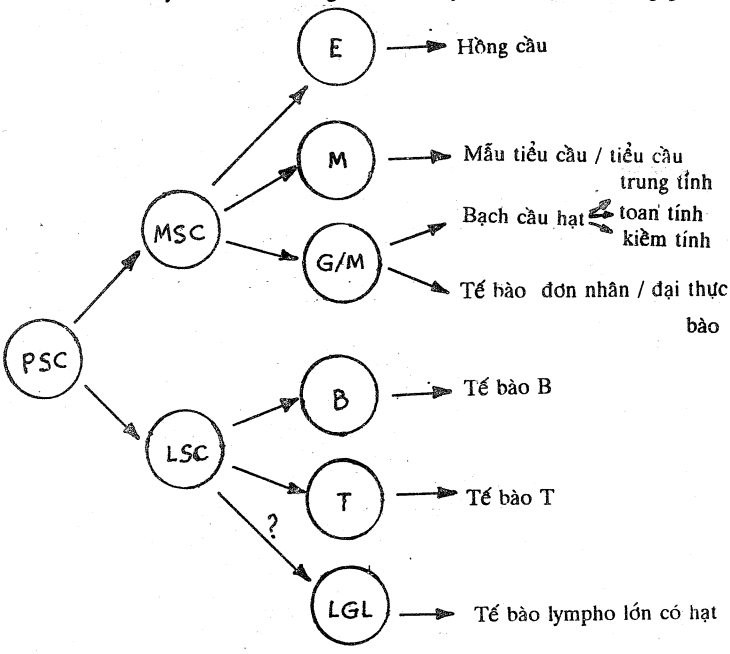
TẾ BÀO T Tế bào lympho T bắt nguồn từ những tế bào tiền thân trong tủy xương rồi di tản đến tuyến ức trong thời kỳ bào thai và sớm sau đẻ. Tế bào lympho khác với những tế bào miễn dịch hiệu ứng khác ở chỗ là quần thể tế bào T hiệu ứng ấy được hình thành sớm trong tuyến ức và được duy trì xuốt đời bởi sự bành trướng .

Những tế bào T có đời sống dài do kháng nguyên gây nên, ban đầu ngụ ở những cơ quan lympho ngoại vi rồi tái tuần hoàn trong máu và bạch huyết. Tế bào lympho T trưởng thành chiếm 70 đến 80% số

tế bào lympho máu ngoại vi bình thường, 90% số tế bào trong ống ngực, 30 đến 40% tế bào lympho trong hạch và 20 đến 30% tế bào lympho tại lách. Trong hạch lympho tế bào T chiếm vùng cận vỏ sâu xung quanh những trung tâm mầm của tế bào B, và trong lách là những vùng quanh tiểu động mạch ở tủy trắng (xem chương 55). Tế bào T là những tế bào hiệu ứng tiên khởi của miễn dịch qua trung gian tế bào với các dưới nhóm T chuyển thành tế bào độc có thể gây lý giải những tế bào nhiễm virus hay tế bào lạ khác. Tế bào T cũng là những tế bào điều hòa ban đầu chức năng của tế bào lympho T và B và tế bào đơn nhân thông qua việc sản xuất ra những lymphokin và sự tiếp xúc trực tiếp; thêm nữa là tế bào T điều hòa sự trưởng thành của dòng hồng cầu trong tủy xương.

Tế bào T của người biểu lộ những protein bề mặt là những dấu ấn của các giai đoạn kín đáo chín mùi bên trong tuyến ức của chúng; phần nhiều những phân tử đó thực hiện hay tăng cường những chức năng đặc hiệu của tế bào T (bảng 62-1). Những tế bào của dòng T xác định được sớm nhất là những tiền tế bào tuyến ức khu trú ở vùng vỏ dưới màng của tuyến ức (hình 62-2), phần nhiều chúng có biểu lộ protein liên kết với hồng cầu cừu, T11, và protein đặc hiệu cho tất cả các tế bào T, 3A1-p40 (bậc I). Chín hơn nữa thì tế bào tiền tuyến ức sẽ đi vào vùng sâu hơn của vỏ tuyến, có được các protein tế bào vỏ tuyến ức T6 và đồng biểu lộ các phân tử T4 và T8 của dòng T (bậc II). Quá 90% tế bào tuyến ức bậc II xuất hiện từ vùng vỏ sâu trong sẽ chết ngay bên trong tuyến ức, mà chỉ có một phần nhỏ tế bào tuyến ức kết thúc được quá trình trưởng thành về kiểu hình và chức năng. Những tế bào T trưởng thành nằm ở những ổ nhỏ bên trong vỏ sâu và rải ra toàn lối tuyến ức biểu lộ các phân tử T3 liên kết với cảm thụ kháng nguyên của tế bào T (20.000 đến 25.000 molwt-trọng lượng phân tử), các phân tử p80 mà người ta cho rằng rất quan trọng trọng việc cư trú của tế bào T ở các tổ chức lympho ngoại vi và các kháng nguyên bề mặt tế bào HLA-A, - B và C (bậc III). Với sự chín muồi thì tế bào T thôi không biểu lộ kháng nguyên T6 nữa mà những kháng nguyên T4 và T8 của dưới nhóm rõ hơn tế bào T4+ trưởng thành cảm ứng sự biệt hóa của tế bào B, cảm ứng sự tăng triển của tế bào T8+ độc tế bào, sản xuất một số lymphokin và điều hòa một số giai đoạn của quá trình sinh hồng cầu. Một dưới nhóm T4+ có thể cũng hoạt động như tế bào hiệu ứng độc, Nhận biết kháng nguyên lạ trong khung cảnh của những kháng nguyên hòa hợp chủ yếu (MHC-major histocompatibility) lớp II (Ia). Những tế bào T8+ hoạt động như những tế bào T ức chế quá trình tổng hợp kháng thể của tế bào B và như là những tế bào T hiệu ứng độc nhận diện kháng nguyên là kết hợp với kháng nguyên lớp I (xem chương 63).

Những giai đoạn I, II và III của quá trình trưởng



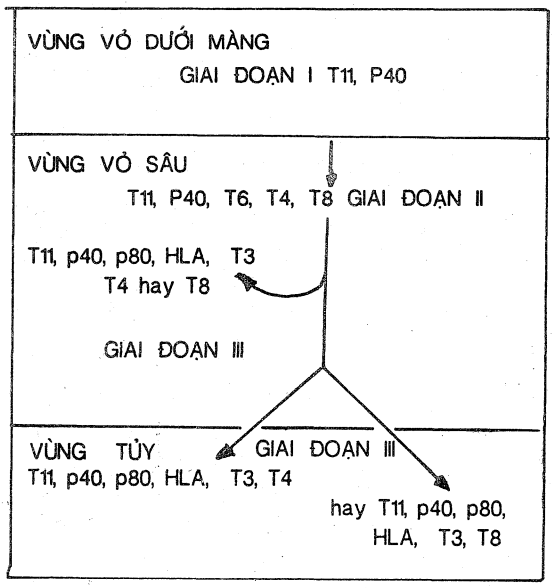
Hình 62-1. Mô hình biệt hóa tế bào gốc sinh máu. Tế bào tạo máu gốc đa năng (HSC) có thể sản sinh ra những tế bào con có một khả năng tự đổi mới hạn chế hơn. Như tế bào gốc hướng lympo (LSC) sẽ sinh tế bào T và B. Một nhóm tế bào sinh máu khác mà những nguyên bào trực tiếp là tế bào gốc dòng tủy (MSC) biệt hóa nhiều hơn, gồm hồng cầu, mẫu tiểu cầu và tiểu cầu cũng như các loại bạch cầu có hạt, tế bào đơn nhân-đại thực; nguồn gốc của tế bào lympho lớn có hạt trong sơ đồ này là giả định. (Trích từ MD Cooper và cộng sự)

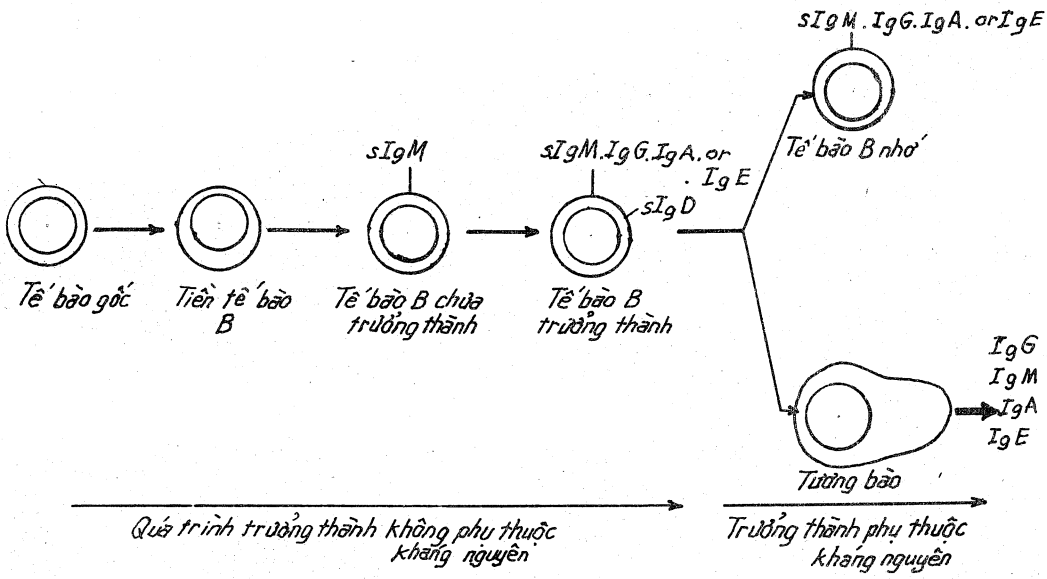
thành tế bào T có ứng dụng lâm sàng ở chỗ các bệnh ác tính của tế bào nói chung có thể chia thành những nhóm tùy theo xuất phát từ một trong những giai đoạn ấy. Bệnh bạch cầu thể nguyên lympho bào cấp và u lympho của tế bào T có điểm giống về kiểu hình với tế bào T ở giai đoạn I và II và như vậy là những bệnh ác tính của tế bào T chưa trưởng thành. Các thể u lympho tế bào T ngoài da(hội chứng Sezary) và hội chứng bệnh bạch cầu tế bào T đã lớn (liên quan đến nhiễm HTLV-I) có kiểu hình tế bào T giai đoạn III và do đó là bệnh ác tính của tế bào T đã trưởng thành.

Cơ sở cấu trúc cho việc kết hợp thẩm quyền chức năng tế bào T với sự biểu lộ kháng nguyên bề mặt T3 là kết quả của sự kiện hai protein T3 được gắn với cảm thụ kháng nguyên của tế bào T. Cảm thụ kháng nguyên tế bào T, được gọi là Ti, là một điểm dị loại có trọng lượng phân tử bằng 90.000 bao gồm một chuỗi có mol wt là 50.000 và một là 42.000. Các phần tử α và β của cảm thụ kháng nguyên tế bào T có trình tự acid amin giống và cấu trúc tương tự như chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch. Chuỗi β của Ti có bốn khu vực được mã riêng biệt, cụ thể là V (variable: thay đổi), D(diversity: phân án), (Joining=nối liền) và C(constant: hằng định), và chuỗi α chỉ Ti ít nhất cũng có khu vực V, J và C. Như vậy cảm thụ kháng nguyên tế bào T có khu vực hằng định và thay đổi và các gen cho chuỗi α và β của cảm thụ kháng nguyên tế bào T, cũng trải qua một cuộc sắp xếp gen trong quá trình trưởng thành của tế bào T mà cao điểm là lúc tổng hợp phân tử hoàn chỉnh Ti.

Cấu thành biểu mô của tuyến ức được sắp xếp thành vùng tương ứng với những dưới nhóm tế bào tuyến ức như trong hình 62-2. Tế bào biểu mô ban đầu khu trú ở vùng vỏ dưới nang và tủy tuyến, có chứa các hormon của tuyến thymopoetin, thymulin và thymosin $\alpha 1$ nằm ở trước hết tại các vùng dưới vỏ và tủy của tuyến ức. Người ta cho rằng hormon tuyến ức giữ vai trò quan trọng trong những đoạn đầu của quá trình trưởng thành tế bào T. Phần lớn tính đặc hiệu của tế bào T trưởng thành được quyết định bên trong tuyến ức. Ví dụ như việc loại trừ những tế bào T có khả năng phản ứng với các kháng nguyên của bản thân (tự kháng nguyên) có lẽ đã xảy ra ngay bên trong tuyến ức, như thể phòng được phản ứng tự mẫn. Có thể việc phân loại tế bào T nhận diện kháng nguyên lạ cũng xảy ra bên trong tuyến. Tế bào T nhận diện kháng nguyên lạ cùng với các phân tử bề mặt được mã bởi phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (MHC) trên các tế bào trình diện kháng nguyên. Đặc biệt là tế bào độc T8+ nhận diện kháng nguyên cùng với các phần tử MHC lớp I (HLA-A, -B và -C), và tế bào T bang trợ T4+ và tế bào độc T4+ nhận diện và đáp ứng với kháng nguyên lạ trong khuôn khổ cùng với các phân tử MHC lớp II (tương tự Ia). Sự kết hợp giữa kiểu hình bề mặt của tế bào T với các phân tử MHC đã biết, gợi ý rằng bản thân các kháng nguyên T4 và T8 là cần để tạo thuận lợi cho việc nhận diện hay liên kết tế bào T với kháng nguyên ngoại lai. Cái khả năng đồng nhận diện kháng nguyên lạ cùng với tự kháng nguyên MHC lớp I và II trên tế bào đơn nhân-đại thực bào được coi như là *sự hạn chế MHC* của tương tác tế bào miễn dịch.

Hình 62-2. *Mô hình quá trình chín của tế bào T bên trong tuyến ức ở người. Tế bào T chưa chín ở vùng vỏ dưới màng (giai đoạn II) sản sinh ra những tế bào T chín trong những ô nhỏ ở vùng vỏ sâu và tủy tuyến ức (giai đoạn III). Giai đoạn III tế bào tuyến ức di tản ra ngoại vi (máu, hạch bạch huyết, lách) và sau khi tiếp xúc với kháng nguyên phát triển thành những quần thể tế bào T hiệu ứng có trí nhớ.*





Hình 62-3. *Mô hình quá trình biệt hóa tế bào B. Những tế bào B trải qua những giai đoạn trưởng thành không phụ thuộc và phụ thuộc vào kháng nguyên mà cao điểm là sự biệt hóa cuối cùng hoặc thành tương bào tiết ra kháng thể hay những tế bào B trí nhớ.*

TẾ BÀO B Tế bào T trưởng thành chiếm từ 10 đến 15% các tế bào lympho trong máu ngoại vi, 50% trong lách và khoảng 10% trong tủy xương và chúng biểu lộ trên bề mặt màng của chúng các phân tử globulin miễn dịch hoạt động như các cảm thụ với kháng nguyên của tế bào B. Tế bào B cũng biểu lộ những cảm thụ bề mặt đối với vùng Fc của phân tử TgG cũng như cảm thụ với các cấu thành của bổ thể đã hoạt hóa (C3d, C3b). Chức năng đầu của tế bào B là sản xuất kháng thể. Tế bào B trưởng thành có nguồn gốc từ những tiền tế bào ở tủy xương trong suốt đời (hình 62-1 và 62-3). Cũng như những tế bào dòng tủy và dòng hồng cầu, tế bào B thường xuyên được thay thế trong ít ngày nhờ sự phân chia tế bào từ các tiền tế bào ở tủy xương. Dấu sao quá trình trưởng thành của tế bào lympho B khác tế bào dòng tủy và dòng hồng cầu ở chỗ là tế bào lympho B có những giai đoạn trưởng thành phụ thuộc và không phụ thuộc kháng nguyên (hình 62-3). Tiền tế bào B xuất hiện từ những tế bào tiền thân ở tủy xương và được xác định bởi sự hiện diện của globulin miễn dịch M trong nguyên sinh chất (IgM) (khởi thủy chuỗi nặng của IgM được tiếp theo bằng sự tổng hợp chuỗi nhẹ trong nguyên sinh chất). Tiền tế bào B lớn lên thành tế bào B chưa trưởng thành thì không còn biểu lộ cIgM mà lại có những phân tử IgM bề mặt (sIgM). Tế bào B non đi tản ra ngoại vi và tiếp đến quá trình chín không phụ thuộc kháng nguyên, biểu lộ IgD bề mặt, đa dạng hóa cải danh mục kháng nguyên tế bào B và chuyển týp đồng loài (isotyp) của globulin miễn dịch bề mặt cùng với IgD. Chỉ có một vùng thay đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch được biểu lộ bởi mỗi tế bào B tức là chỉ có một tính đặc hiệu kháng nguyên thôi. Trong cơ quan lympho, tế bào B là tế bào chính trong các trung tâm mầm vỏ và tủy của hạch lympho và trong các trung tâm mầm tiên và thứ phát ở tủy trắng của lách (xem chương 55). Khi tiếp xúc với kháng nguyên, tế bào B trưởng thành ở hạch bạch huyết ngoại vi và lách hoặc biệt hóa đến cùng thành tương bào tiết kháng thể hoặc sinh trưởng để hình thành những quần thể tế bào trí nhớ có đời sống dài có khả năng tương tác với kháng nguyên mỗi khi gặp lại cũng kháng nguyên ấy (hình 62-3).

NHỮNG TẾ BÀO LYMPHO LỚN CÓ HẠT Những tế bào lympho lớn có hạt (large granular lymphocyte: LGL) chiếm khoảng 5 đến 10% các tế bào lympho máu ngoại vi và là những tế bào không bám, không ăn nhưng có những hạt bắt màu azur lớn trong chất nguyên sinh. LGL có biểu lộ những cảm thụ bề mặt đối với phần Fc của IgG (xem bảng 62-1), và nhiều LGL biểu lộ những dấu ấn của dòng T và đáp ứng với IL-2 (yếu tố sinh trưởng của tế bào T) bằng phân triển. Về chức năng mà nói LGL chia sẻ những đặc tính của cả tế bào đơn nhân-đại thực và bạch cầu trung tính ở chỗ là dưới nhóm của LGL cũng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cytotoxicity-ADCC) và diệt tế bào tự nhiên (natural killer - NK). ADCC là phản ứng gắn tế bào đích đã được chuẩn bị (có bọc kháng thể trước) vào tế bào hiệu ứng có mang cảm thụ Fc thông qua vùng Fc của kháng thể và kết quả là sự lý giải của tế bào đích bởi tế bào hiệu ứng. Hoạt động của tế bào diệt tự nhiên (NK) là sự tiêu diệt không phải miễn dịch (nghĩa là tế bào hiệu ứng chưa bao giờ tiếp xúc với tế bào đích) cũng không phải qua trung gian kháng thể, những tế bào đích thường là những tế bào ác tính. Như vậy LGL có hoạt tính diệt tự nhiên, có thể giữ một vai trò quan trọng trong sự cảnh giác miễn dịch và trong việc tiêu diệt những tế bào tự nhiên có chuyển biến ác tính in vivo.

TẾ BÀO ĐƠN NHÂN-ĐẠI THỰC Tế bào đơn nhân xuất xứ từ những tế bào tiền thân bên trong tủy xương (hình 62-1) vào trong tuần hoàn với nửa đời sống từ 1 đến 3 ngày. Tế bào này rời tuần hoàn ngoại vi sau khi ra rìa ở mao mạch và đi vào khu vực rộng lớn ngoài mạch. Đại thực bào của mô là do đơn bào di tản từ vòng tuần hoàn và do các tiền đại thực bào sinh triển trong mô. Những nơi cư trú thông thường của đại thực bào mô (và một số có biệt danh riêng) là hạch bạch huyết, lách, tủy xương, mô liên kết quanh mạch, các hốc thanh mạc như phúc mạc, phế mạc, màng ổ khớp, mô liên kết da, phổi (đại thực bào phế nang), gan (tế bào Kupffer), xương (nguyên bào xương) và hệ thần kinh trung ương (microglia).

Hệ thống tế bào đơn nhân-đại thực bào giữ một vai trò chủ chốt trong biểu lộ phản ứng tính miễn dịch qua trung gian những chức năng như trình diện kháng nguyên với tế bào lympho và bài tiết những yếu tố như interleukin I (IL-I) là chất trung tâm trong hoạt hóa tế bào lympho T. Trong một số điều kiện, tế bào đơn nhân cũng có thể làm các chức phận điều hòa miễn dịch như một tế bào có hoạt động ức chế miễn dịch. Thêm vào là tế bào đơn nhân đại thực làm các chức năng hiệu ứng như là tiêu diệt các vi khuẩn đã được bọc kháng thể, các tế bào u và ngay cả những tế bào mau bình thường trong một số týp giảm tế bào do tự mẫn. Đại thực bào hoạt hóa cũng có thể có hoạt năng như NK và loại trừ các tế bào như tế bào u mà không cần sự hiện diện của kháng thể. Tế bào đơn nhân-đại thực biểu lộ những cảm thụ bề mặt đối với một số phân tử, gồm cả vùng Fc của IgG, các cấu thành của bổ thể hoạt hóa, và một số lymphokin khác nhau (những yếu tố ức chế và hoạt hóa đại thực bào) (bảng 62-1). Thêm nữa tế bào đơn nhân-đại thực biểu lộ các kháng nguyên bề mặt tế bào HMC lớp II (như Ia) và những kháng nguyên biệt hóa đặc hiệu bề mặt tế bào. Cuối cùng những sản phẩm tiết của đại thực bào cũng đa dạng hơn nhiều những cái mà người ta đã biết đối với các tế bào khác trong hệ thống miễn dịch. Những sản phẩm tiếp đó cho phép đại thực bào có cả tác động tăng lẫn chống viêm và điều hòa những tế bào khác. Trong các sản phẩm tiết bởi tế bào đơn nhân-đại thực có các men dung giải, sản phẩm của chuyển hóa oxy hóa và IL-I, cũng còn được gọi là chất gây sốt bạch cầu và yếu tố hoạt hóa tế bào lympho, chất này tác động lên tế bào lympho, tế bào gan, nguyên tế bào xơ, tế bào màng khớp và những tế bào bên trong vùng dưới đồi.

BẠCH CẦU TRUNG TÍNH, TOAN TÍNH VÀ KIỀM TÍNH Các bạch cầu có hạt là đặc điểm của hầu hết các thể viêm và biểu lộ sự khuếch đại không đặc hiệu và một cấu thành hiệu ứng cho đáp ứng đặc hiệu. Một sự tích tụ và hoạt hóa bạch cầu hạt không hạn chế được, có thể dẫn đến tổn thương mô của vật chủ như thấy trong viêm mạch hoại tử do bạch cầu hạt trung tính và toan tính gây nên. Bạch cầu hạt bắt nguồn từ tế bào gốc trong tủy xương (hình 62-1). Mỗi týp bạch cầu hạt (trung, toan và kiềm tính) là từ một dưới lớp khác nhau của tế bào gốc sản sinh, được kích thích để sinh triển bởi những protein ái tính với từng typ tế bào. Trong giai đoạn chín cuối cùng của bạch cầu hạt, xuất hiện hình thái đặc hiệu của nhân và những hạt trong nguyên sinh chất cho phép xác định về mô học bạch cầu hạt.

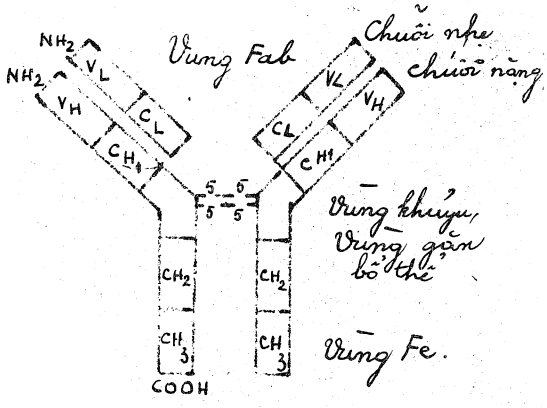
Bạch cầu hạt biểu lộ cảm thụ Fc đối với IgG và các cấu thành của bổ thể hoạt hóa (C3b, C3d) (bảng 62-1). Khi bạch cầu trung tính tương tác với phức hợp miễn dịch thì phóng thích ra các hạt bắt màu azur (có chứa myeloperoxydaza, lysozym, elastaza và những men khác) và những hạt đặc hiệu (chứa lactoferin, lysozym, collagenaza và các men khác) và những gốc superoxid (O_2)-) có tính diệt trùng, được hình thành trên bề mặt bạch cầu trung tính. Người ta nghĩ rằng sự hình thành superoxit dẫn đến viêm do gây thương tổn trực tiếp với mô và tế bào và do thay đổi các đại phân tử như collagen và ADN.

Bảng 62-2 Những chất trung gian được phóng thích từ dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm của người

Chất trung gian	Hoạt tính
Histamin	Co thắt cơ trơn, tăng tính thẩm thành mạch
Chất phản ứng chậm của phản ứng phản vệ (slow reacting substance of anapghylaxis SRSA, leucotrien D4)	Co thắt cơ trơn.
ECF-A (Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis - yếu tố hóa ứng động bạch cầu toan tính trong phản ứng phản vệ)	Hóa ứng động lôi kéo của bạch cầu toan tính
NCF (Neutrophil chemotactic factor-yếu tố hóa ứng động bạch cầu trung tính)	Hóa ứng động lôi kéo của bạch cầu trung tính
Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu	Hoạt hóa tiểu cầu tiết ra serotonin và những chất trung gian khác
Hoạt tính lôi kéo bạch cầu (leukotriene B4)	Hóa ứng động lôi kéo của bạch cầu trung tính
Heparin	Chống đông
Kallikrein kiềm tính của phản ứng phản vệ (BK-A)	Tách kininogen để hình thành bradykinin

Bạch cầu toan tính biểu lộ cảm thụ Fc với IgG và là những tế bào hiệu ứng độ tế bào mạnh cho những đích ký sinh trùng khác nhau. Những chất chứa bên trong bạch cầu toan như protein bazơ chính, protein cation, bạch cầu toan và toxin thần kinh từ bạch cầu toan có khả năng gây tổn thương mô trực tiếp và có thể chịu trách nhiệm phần nào về rối loạn chức năng hệ thống cơ quan trong các hội chứng tăng bạch cầu toan (xem chương 56). Bởi lẽ hạ ái toan có chứa những typ men chống viêm (histaminaza, arylsulfataza, phospholipaza D), bạch cầu toan có thể điều hòa làm giảm hay kết thúc những đáp ứng viêm đang tiến triển trong quá trình hằng định bình thường.

Chức năng bình thường của bạch cầu kiềm tính chưa được rõ; hãy còn là giả thuyết về khả năng của các chất trung gian từ bạch cầu kiềm làm tăng cung cấp kháng thể và bổ thể tại chỗ nhờ làm tăng tính thấm thành mạch. Cho nên chúng chỉ được xác định chủ yếu trong các phản ứng dị ứng và một số tình trạng quá mẫn chậm ngoài da. Tất nhiên việc khởi phát tăng tính thấm thành mạch bởi các bạch cầu kiềm tính làm quan trọng trong bệnh sinh tổn thương viêm ở một số hội chứng viêm mạch (xem chương 269). Bạch cầu kiềm tính biểu lộ cảm thụ bề mặt với IgE và một khi có liên kết chéo IgE gắn trên mặt bạch cầu kiềm với kháng nguyên thì chúng giải phóng những hạt chứa histamin, yếu tố hóa ứng động bạch cầu toan của phản vệ, heparin, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu và chất phản ứng chậm trong phản ứng phản vệ tất cả những chất trung gian của những cấu thành đáp ứng quá mẫn nhanh (phản vệ) (bảng 62-2). Hơn nữa bạch cầu kiềm biểu lộ các cảm thụ bề mặt với các cấu thành bổ thể hoạt hóa (C3a, C5a).



Hình 62-4. Cấu trúc sơ giản của phân tử globulin miễn dịch G (IgG)

TRUNG GIAN ĐÍCH THỂ CỦA MIỄN DỊCH GLOBULIN MIỄN DỊCH Các globulin miễn dịch là những sản phẩm của các tế bào B biệt hóa và giữ phần dịch thể của đáp ứng miễn dịch. Những chức năng đầu tiên của chúng là gắn với kháng nguyên và qua đó làm bất hoạt hay loại bỏ các chất độc tấn công, vi khuẩn, ký sinh trùng hay những chất lạ khác khỏi cơ thể. Cơ sở cấu trúc của chức năng phân tử globulin miễn dịch và tổ chức gen của chúng đã cung cấp một cái nhìn sâu bên trong về vai trò của kháng thể trong miễn dịch bảo vệ bình thường và tổn thương không mong đợi gây quan trung gian miễn dịch bởi phức hợp miễn dịch và sự hình thành tự kháng thể chống lại những nhóm quyết định của vật chủ.

Mọi globulin miễn dịch đều có cấu trúc cơ bản là hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ (hình 62-4). Typ blogulin miễn dịch cùng loại (isotyp) được xác định bởi týp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có mặt. Lại có thể chia IgG và IgA thành những dưới lớp (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 và IgA1, IgA2), căn cứ trên những nhóm quyết định kháng nguyên đặc hiệu ở chuỗi nặng. Những đặc điểm của globulin miễn dịch người được nêu trong bảng 62-3. Bốn chuỗi được liên kết với đồng hóa trị với nhau bằng những cầu nối 2S (disulfua). Mỗi một chuỗi được hình thành bởi một vùng thay đổi (V) và những vùng hằng định (C) (cũng còn được gọi là lãnh vực), những vùng gây là do các đơn vị tương đồng 110 aid amin tạo nên. Chuỗi nhẹ có một vùng thay đổi (VL) và một vùng hằng định (CL); chuỗi nặng có một vùng thay đổi (VH) và ba hay bốn vùng hằng định (CH) tùy theo loại isotyp. Như tên chúng gọi lên, vùng hằng định gồm những trình tự tương đồng và có cùng cấu trúc bậc một như ở tất cả các chuỗi khác của cùng isotyp và dưới lớp. Những vùng hằng định có tham gia vào các chức năng sinh học của phân tử globulin miễn dịch. Vùng CH2 của IgG và CH4 của IgM tham gia vào việc gắn với các cấu thành của bổ thể. Vùng CH về phía cacbon tận cùng của phân tử IgG, vùng Fc (hình 62-4), gắn với các cảm thụ Fc bề mặt của đại thực bào, LGL, tế bào B, bạch cầu trung tính và toan tính.

Vùng thay đổi (VL và VH) tạo thành vùng gắn kháng thể (Fab) của phân tử. Bên trong vùng VL và VH là những vùng cực kỳ thay đổi có sự thay đổi rất lớn về trình tự và là nơi gắn kháng nguyên duy nhất cho mỗi phân tử globulin miễn dịch. Idiotyp là vùng đặc hiệu trong phần Fab gắn với kháng nguyên trong phân tử globulin miễn dịch. Những kháng thể chống lại phần idiotyp của một phân tử kháng thể khác thì được gọi là *kháng thể chống - idiotyp.* Sự hình thành các kháng thể chống idiotyp in vivo trong đáp ứng miễn dịch dịch thể của tế bào B bình thường có thể tạo nên một hiệu lệnh âm tính đối với tế bào B để kết thúc việc sản xuất kháng thể (xem tự mẫn).

IgG chiếm khoảng 75% toàn thể globulin miễn dịch huyết thanh. Bốn IgG dưới lớp cao nhất và IgG4 là thấp nhất. Mối liên quan lâm sàng của các dưới lớp IgG là ở chỗ chúng khác nhau về khả năng gắn với các cảm thụ đại thực bào và bạch cầu trung tính và khả năng hoạt hóa bổ thể (bảng 62-3). Các kháng thể IgG thường là những kháng thể được tạo ra sau khi tái mẫn cảm vật chủ với kháng nguyên (đáp ứng kháng thể thứ phát). Trong các isotyp globulin miễn dịch thì chỉ có IgG là qua được nhau thai. Các kháng thể IgM bình thường tuần hoàn trong máu dưới hình thức liên kết năm (pentamer) có mol wt là 950.000 bởi những mối liên kết đôi mỗi cái là 160.000 nối lại với nhau bằng một phân tử gọi là

Bảng 62-3. Những đặc điểm của globulin miễn dịch người

Isotyp	Trọng lượng phân tử	Chuỗi nặng	Chuỗi nhẹ	Đậm độ trung bình huyết thanh người lớn mg/dL	Chu kỳ (ngày)	Hoạt hóa bổ thể		Gắn với tế bào qua Fc	Những đặc điểm sinh học khác
						Đường cũ	Đường chọn lựa		
IgG	150.000	$\gamma_1\gamma_2\gamma_3\gamma_4$	k hay γ	1250 ± 300	23.0	IgG1, IgG2 IgG3: có IgG_4: không	IgG2 IgGI, IgG3: không IgG_4:có	Đại thực bào, Bạch cầu trung tính, toan tính lympho hạt lớn	Qua nhau thai
IgM	190.000 (950.000)*	μ	k hay λ	125±50	5.1	Có	Không	Tế bào lympho	Đáp ứng kháng thể tiên phát
IgA	160.000 (385.000)+	α_1 α_2	k hay λ	210 ± 50	5.8	Không	Có	Tế bào lympho	Kháng thể dịch tiết niêm mạc
IgD	175.000	σ	k hay λ	4	2.8	Không	Có	Không	Phân tử bề mặt tiên phát tế bào lympho
IgE	190.000	ε	k hay λ	0,03	2.5	Không	Có	Dưỡng bào, bạch cầu kiềm tính	Chất trung gian của phản ứng phản vệ, dị ứng

** IgM trong tuần hoàn là một phân tử năm đơn vị liên kết (pentamer)*

+ IgA tiết là một liên kết kép.

Nguồn: trích từ DJ Jeske, LD Capra. Globulin miễn dịch. Cấu trúc và chức năng trong miễn dịch cơ bản, WE Paul và c/s (xb) New York, Raven 1984.

chuỗi J, một phân tử không phải là globulin miễn dịch có mol wt là 15.000, nó cũng tạo sự trùng hợp hóa của IgA. IgM là globulin miễn dịch đầu tiên xuất hiện trong đáp ứng miễn dịch (đáp ứng kháng thể tiên phát) và cũng là loại kháng thể tiên phát được tạo ở trẻ sơ sinh. IgM màng dưới hình thức liên kết đơn cũng hoạt động như là cảm thụ chính với kháng nguyên trên bề mặt của tế bào B đã trưởng thành. IgM là một cấu thành quan trọng của phức hợp miễn dịch trong bệnh tự mẫn. Ví dụ kháng thể IgM chống phân tử IgG *(yếu tố dạng thấp)* có mặt với hiệu giá cao trong bệnh viêm khớp dạng thấp, trong nhiều bệnh chất keo, và một số bệnh nhiễm khuẩn (viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn). Kháng thể IgM gắn với cấu thành CI của bổ thể qua vùng CH_4 và như vậy là một chất hoạt hóa mạnh bổ thể. IgA chỉ chiếm 10 đến 150% globulin miễn dịch toàn huyết thanh nhưng là lớp globulin miễn dịch trội trong các chất tiết. IgA trong các chất tiết (nước mắt, nước bọt, dịch tiết mũi, dịch ở đường tiêu hóa và trong sữa của người) ở dưới hình thức IgA tiết (sIgA), một polime gồm có hai liên kết đơn IgA nối với nhau bằng một chuỗi J và một glycoprotein gọi là mảnh tiết.

Có hai dưới lớp IgA (IgA_1 và IgA_2), IgA_1 đầu tiên thấy trong huyết thanh, còn IgA_2 thấy nhiều trong dịch tiết. IgA cố định bổ thể qua đường chọn lựa và ở người, có hoạt tính chống virus mạnh bằng cách ngăn với tế bào biểu mô đường hô hấp và đường tiêu hóa. Chỉ thấy những lượng rất ít IgD trong huyết thanh (bảng 62-3) và cùng với IgM là một cảm thụ chính với kháng nguyên trên bề mặt của tế bào B.IgE cũng có trong huyết thanh ở đậm độ rất thấp (bảng 62-3) và là lớp globulin miễn dịch chủ yếu tham gia vào việc trang bị cho tế bào ái kiềm và dưỡng bào bằng cách gắn lên trên những tế bào đó qua vùng Fc của IgE. Việc liên kết chéo kháng nguyên với phân tử IgE trên bề mặt bạch cầu ái kiềm và dưỡng bào gây ra sự phóng thích các chất trung gian cho những đáp ứng quá mẫn tức khắc (bảng 62-2).

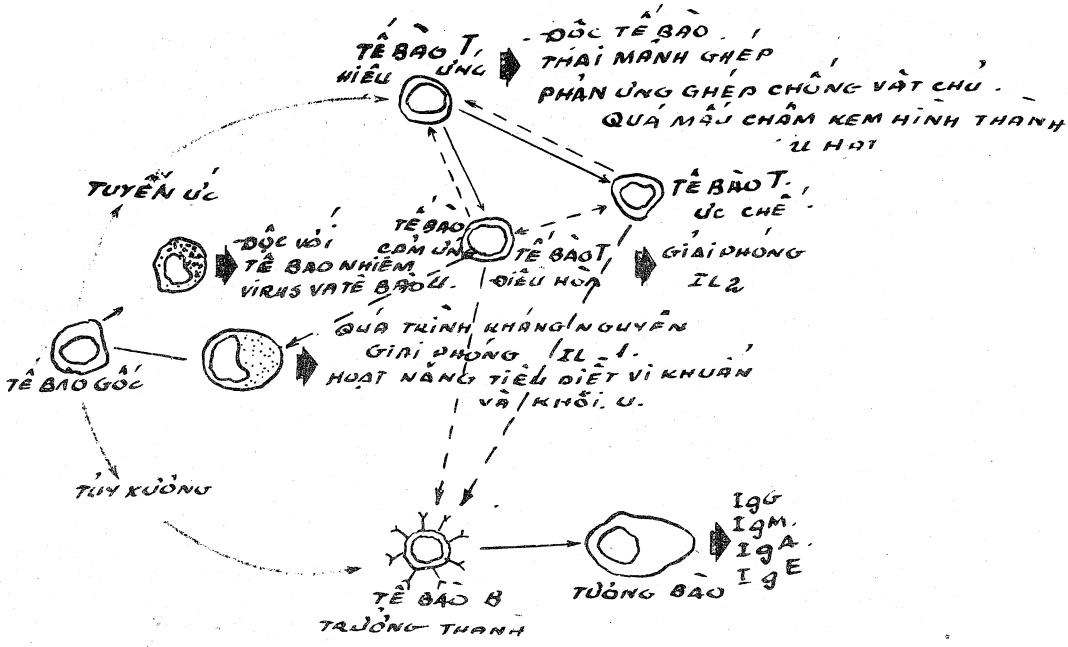
Tương tự như các gen đối với cảm thụ kháng nguyên của tế bào T, mỗi chuỗi nặng hay nhẹ của globulin miễn dịch được mã hóa bởi nhiều phần đoạn gen khác nhau, cách nhau trong chuỗi ADN nguyên thủy nhưng rồi được ghép sát lại với nhau để tạo nên một gen đơn hoạt động trong tế bào B.

Những vùng thay đổi của các chuỗi nhẹ (ví dụ như chuỗi nhẹ k) là do hai gen gọi là VK và JK tạo thành. Những gen đó dù là trên cùng một nhiễm sắc thể nhưng ở cạnh nhau xa trong dòng nguyên thủy nhưng trong quá trình chín của tế bào lympho B chúng được mang lại gần nhau do có cắt bỏ những đoạn gen ở giữa (việc sắp xếp lại gen) có khoảng 300 gen VK và 5 gen JK, kết quả ghép từng đôi gen VK với JK thì sẽ có 1500 tổ hợp nhẹ khác nhau. Số lượng những chuỗi nhẹ k có thể được sản sinh ra còn tăng lên nhiều bởi những biến dị thân bên trong gen VK và JK, như vậy tạo nên một lượng lớn những đặc hiệu từ một số hữu hạn thông tin gen ở dòng mầm.

Việc sắp xếp lại các gen của chuỗi nặng globulin miễn dịch phức tạp hơn là đối với chuỗi nhẹ. Vùng VH được tạo bởi ba typ gen dòng mầm gọi là VH, DH và H nối lại với nhau, do đó đã cho phép một tình trạng đa dạng hóa ở vùng thay đổi của chuỗi nặng lớn hơn nhiều là ở chối nhẹ.

NHỮNG TƯƠNG TÁC TẾ BÀO XẢY RA TRONG ĐIỀU HÒA ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH BÌNH THƯỜNG Kết quả rõ ràng sự hoạt hóa hai nhánh dịch thể (tế bào B) và tế bào (tế bào T) của hệ thống miễn dịch bởi kháng nguyên ngoại lai là sự loại bỏ kháng nguyên trực tiếp bởi các tế bào hiệu ứng hay cùng với việc sản xuất kháng thể đặc hiệu. Thêm vào là một loạt các tế bào điều hòa được hoạt hóa, chúng điều biến sự hoạt hóa tế bào hiệu ứng T và sự sản xuất kháng thể của tế bào B. Hình 62-5 là một giản đồ của hệ thống miễn dịch nêu ra rõ một số những tương tác tế bào ấy.

NHỮNG TƯƠNG TÁC GIỮA TẾ BÀO ĐƠN NHÂN VÀ TẾ BÀO T Nhiều tác dụng hoạt hóa và điều hòa của tế bào lympho và tế bào đơn nhân xảy ra qua các chất trung gian hòa tan. Cần thiết phải có các tế bào đơn nhân-đại thực để có thể hoạt hóa tối ưu tế bào T bởi các khoáng nguyên hay các chất gây phân bào (những chất hoạt hóa không đặc hiệu các tế bào lympho). Một sản phẩm hòa tan của đại thực bào, IL-I, trong một số trường hợp có thể thay thế cho tế bào đại thực nguyên vẹn. Khi tiếp xúc với kháng nguyên hay chất gây phân bào, tế bào đại thực tiết IL-I mà hai tác dụng của nó là 1) cảm ứng các cảm thụ của tế bào T với yếu tố sinh trưởng hay là interleukin 2 (IL-2) và 2) cảm ứng tiết IL-2. Đến lượt IL-2 lại hoạt hóa tế bào T, kết quả là sự mở rộng các tế bào T hiệu ứng và điều hòa mà



Hình 62-5 . Biểu diễn sơ giản những tương tác tế bào xảy ra trong quá trình miễn dịch qua trung gian tế bào và dịch thể (Trích từ AS Fauci, trong WN Kelly và c/s xb)

chúng đã được cảm ứng để biểu lộ các cảm ứng với IL-2. Các tế bào T hiệu ứng thực hiện một loạt những chức năng gồm cả việc giết những tế bào nhiễm virus, loại bỏ mảnh ghép, phản ứng mảnh ghép chống vật chủ, quá mẫn chậm và việc giải phóng các lymphokin (bảng 62-4).

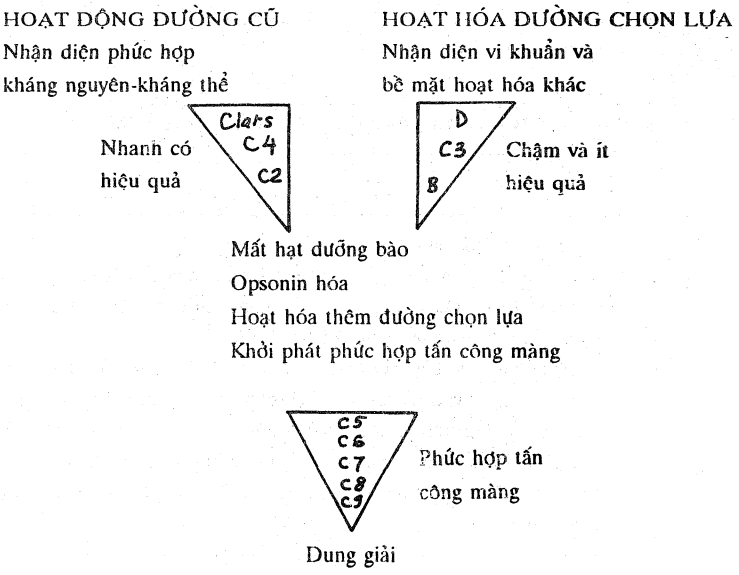
NHỮNG TƯƠNG TÁC GIỮA TẾ BÀO T-T VÀ GIỮA TẾ BÀO T VÀ B Biểu lộ của các chức năng tế bào miễn dịch là cả một loạt phức hợp các pha. Cả tế bào lympho T lẫn B đến làm chức năng miễn dịch và mỗi typ tế bào ấy khi nhận được hiệu lệnh thích ứng thì chuyển qua nhiều cấp, tự hoạt hóa và cảm ứng đến phân triển, biệt hóa và cuối cùng đến các chức năng hiệu ứng. Chức năng hiệu ứng được biểu lộ có thể là điểm cuối cùng của một đáp ứng, ví như việc tiết kháng thể bởi một tương bào đã biệt hóa hoặc có thể nó làm chức năng điều hòa điều biến các chức năng khác ví như đã thấy với tế bào lympho T cảm ứng hay ức chế điều biến cả sự biệt hóa tế bào B lẫn hoạt hóa tế bào T độc bào. Như đã đơn giản ghi trong hình 62-5, khi được hoạt hóa qua IL-I và IL-2, những nhóm tế bào T điều hòa được hình thành và tác động những lực dương và âm trên các tế bào hiệu ứng. Như vậy đối với tế bào B và tế bào T độc (T4+ hay T8+) thì là những tế bào cảm ứng T4+ và tế bào ức chế T8+ điều hòa tăng hay giảm chức năng tế bào hiệu ứng. Đối với tế bào B, một loạt các cytokin có tác dụng thúc đẩy đặc biệt là yếu tố sinh trưởng tế bào B (BCGF - B cell growth factor) và yếu tố biệt hóa tế bào B (BCDF - B cell differentiating factor) từ tế bào T tác động lên các giai đoạn liên tiếp của quá trình trưởng thành tế bào B dẫn đến kết quả là sự cảm ứng và lan truyền của quá trinh phân triển, biệt hóa và cuối cùng bài tiết kháng thể của tế bào B. Đối với tế bào T những yếu tố thúc đẩy bao gồm cả việc tiết IL-2 bởi tế bào T cảm ứng. Những tương tác tế bào và dịch thể phức tạp ấy bao hàm một cân bằng tế nhị giữa những ảnh hưởng âm và dương mà kết quả cuối cùng ở chỗ biểu hiện một đáp ứng miễn

dịch thích hợp. Chỉ một mất cân bằng nhỏ trong những vòng điều hòa miễn dịch ấy cũng có thể có hậu quả là chức năng miễn dịch sai lệch dẫn đến một bệnh do miễn dịch có biểu hiện lâm sàng.

HỆ THỐNG BỔ THỂ Hệ thống bổ thể là một chuỗi những enzym, những protein điều hòa và những protein có khả năng gây dung giải tế bào.

Hệ thống bổ thể có hai đường hoạt hóa (hình 62-6). Hoạt hóa bổ thể theo đường cũ (cổ điển) qua CI, C4 và C2 còn hoạt hóa theo đường chọn lựa là qua yếu tố D, C3 và yếu tố B dẫn đến tách và hoạt hóa C3. C3 là một protein mà những sản phẩm của nó có tính giới hạn cho việc opsonin hóa các vi khuẩn và kháng nguyên lạ khác (bao kháng thể và bổ thể để chuẩn bị cho thực bào). Một mảnh protein (C3b) là kết quả của sự hoạt hóa C3 và là cần thiết cho sự hoạt hóa những cấu thành cuối cùng của bổ thể. Những cấu thành ấy (từ C5 đến C9) khi được hoạt hóa thì hình thành một phân tử được gọi là phức hợp tấn công màng, phức hợp này ken vào trong màng tế bào gây nên tình trạng dung giải thẩm thấu tế bào. C3b cũng kết hợp với một sản phẩm tách của yếu tố B (gọi là Bb) để hình thành C3bBb, cũng còn được biết dưới tên là men convertaza C3 của đường cạnh. Quá trình hoạt hóa bổ thể theo đường cũ làm tách C4 và C2 với kết quả có phức hợp gọi là C4b2a, cũng còn được gọi là men convertasa C3 theo đường cũ. Cả hai men convertaza C3 theo đường cũ (C4b2a) và đường lựa chọn (C3bBb) đều hoạt động làm tách C3 mà hình thành C3b hoạt động và từ đó kéo theo sự hoạt hóa các cấu thành cuối của bổ thể và phức hợp tấn công màng từ C5 đến C9. Sự việc mà C3b có thể kết hợp với Bb để hình thành men convertaza đường cạnh tạo nên một vòng phản hồi dương để sản sinh C3b và do đó sự hoạt hóa liên tục những cấu thành cuối của bổ thể. Sự hoạt hóa bổ thể theo đường cũ là do tương tác kháng nguyên với kháng thể hình thành phức hợp miễn dịch gắn với Clq, một đuôi đơn vị của CI. Các isotyp globulin miễn dịch gắn với Clq và hoạt hóa theo đường cũ là IgM, IGG1, IgG2 và IgG3. Ngược lại IgA1, IgA2 và IgD hoạt hóa bổ thể theo đường cạnh. Hơn nữa những yếu tố thận viêm (tự kháng thể IgG chống C3bBb tức convertaza C3 đường chọn lựa) có trong huyết thanh một số bệnh nhân bị viêm cầu thận màng sinh triển khi gắn với C3Bb thì dẫn đến kết quả làm ổn định hoạt năng men của C3bBb và tạo thuận lợi cho cung phản hồi dương vào vòng khuếch đại đường cạnh của C3b. Sự hoạt hóa chuỗi bổ thể theo đường cũ bởi các phức hợp miễn dịch có chứa IgG hay IgM thì nhanh có hiệu

Hình 62-6. Các cấu thành của hệ thống bổ thể (trích từ WE Paul trong WE Paul xb)



Bảng 62-4. Những chất trung gian hòa tan của đáp ứng miễn dịch và các đích tác dụng của chúng

Tế bào đích	Yếu tố
Tế bào đơn nhân-đại thực	Yếu tố ức chế di tản (MIF)
	Leukotrien
	Prostaglandin
Tế bào lympho	Chất độc tế bào lympho (LT- lymphotoxin)
	Yếu tố sinh trưởng tế bào T, Interleukin 2
	Interferon gamma
	Yếu tố sinh trưởng tế bào B (BCGF)
	Yếu tố biệt hóa tế bào B (LIF)
Bạch cầu trung tính	Yếu tố ức chế bạch cầu (LIF)
	Yếu tố hóa ứng động
Các loại tế bào khác	Yếu tố hóa ứng động bạch cầu toan (ECF)
	Yếu tố hóa ứng động bạch cầu kiềm (BCF)
	Interferon (IF)
	Yếu tố kích thích quần thể (CSF)
	Yếu tố hoạt hóa tế bào hủy xương (OAF)

quả và dẫn đến sự hoạt hóa những cấu thành cuối của bổ thể. Trái lại hoạt hóa theo đường cạnh bởi những phức hợp có chứa IgA hay nội độc tố vi khuẩn thì chậm và ít hiệu quả hơn trong hoạt hóa cấu thành cuối. Như vậy cấu trúc isotyp globulin miễn dịch của các phức hợp miễn dịch là yếu tố tới hạn trong việc quyết định hoạt hóa bổ thể và từ đó quyết định hiệu quả của sự loại trừ các phức hợp miễn dịch bởi những tế bào có mang cảm thụ FC bên trong hệ thống miễn dịch (xem chương 261).

Thêm vào chức năng chuẩn bị và lý giải của bổ thể thì nhiều mảnh các cấu thành của bổ thể là những chất trung gian có hiệu lực cho việc hoạt hóa tế bào. C_3a và C_5a gắn với các cảm thụ trên dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm làm giải phóng histamin và các chất trung gian khác của phản vệ. C_5a cũng còn là một chất hóa ứng động mạch đối với bạch cầu trung tính và tế bào tế bào đơn nhân-đại thực (bảng 62-5).

Bảng 62-5. Những hoạt tính sinh học của một số cấu thành bổ thể

Cấu thành	Hoạt tính
C4, C2 kinin	Tăng tính thấm thành mạch
C3a	Anaphylatoxin; gây phóng thích histamin từ bạch cầu ái kiềm, serotonin từ tiểu cầu.
C5a	Anaphylatoxin; gây phóng thích histmanin từ bạch cầu ái kiềm, chất hóa ứng động mạch với đơn bào và bạch cầu trung tính
C3b	Tăng cường thực bào bởi bạch cầu trung tính và tế bào đơn nhân. Gây gắn phức hợp miễn dịch vào tế bào của hệ thống tế bào đơn nhân-đại thực bào cũng như bạch cầu trung tính. Cùng với Bb hình thành convertaza C_3 của đường cạnh và khuếch đại đường ấy. Làm hòa tan phức hợp miễn dịch.
C5-C9	Phức hợp tấn công màng, hình thành những ống thông qua màng dẫn đến sự hủy diệt tế bào.

Nguồn: Trích từ S Ruddy, trong WN Klly và c/s (xuất bản)

CƠ CHẾ CỦA TỔN THƯƠNG MIỄN DỊCH Sự đề kháng của vật chủ đáp ứng với kháng nguyên lại diễn theo nhiều cách mà kết quả là sự đào thải nhanh và có hiệu lực những chất không phải của mình. Những cảnh ấy dùng những vũ khí cổ điển của hệ thống miễn dịch (tế bào T, tế bào B, đại thực bào) với các tế bào và các sản phẩm hòa tan là những chất trung gian của các đáp ứng viêm (bạch cầu trung tính, toan tính, kiềm tính, hệ thống kinin và đông máu và chuỗi bổ thể). Ba pha chung của sự đề kháng của vật chủ gồm: (I) sự nhận diện đặc hiệu và không đặc hiệu những kháng nguyên qua các tế bào lympho T và B, đại thực bào và đường bổ thể chọn lựa, (2) khuyếch đại đáp ứng viêm với việc động viên những tế bào hiệu ứng đặc hiệu và không đặc hiệu bởi các cấu thành của bổ thể, lymphokin, tế bào đơn nhânkin, kinin, các chất chuyển hóa của acid arachidonic và những sản phẩm của dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm, và (3) sự tham gia của đại thực bào, bạch cầu trung tính và tế bào lympho trong pha tiêu diệt kháng nguyên và cuối cùng loại bỏ kháng nguyên bởi việc ăn các hạt kháng nguyên (đại thực bào, bạch cầu trung tính) hay bởi những cơ chế độc tế bào trực tiếp (đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào lympho). Trong những điều kiện bình thường, sự tiến triển có trật tự quá trình kháng của vật chủ qua các pha đó có hậu quả là đáp ứng viêm và miễn dịch nếu có điều hòa tốt sẽ che chở vật chủ chống lại kháng nguyên gây hấn. Dẫu sao sự trục trặc điều hòa của bất kỳ một hệ thống nào trong sức đề kháng của vật chủ đều có thể gây tổn thương mô vật chủ và tạo nên một bệnh lâm sàng rõ ràng.

HÌNH THÀNH PHỨC HỢP MIỄN DỊCH (PHẢN ỨNG TYP III) Việc loại trừ kháng nguyên bằng sự hình thành phức hợp miễn dịch giữa kháng nguyên và kháng thể là một cơ chế có hiệu quả cao của sự đề kháng của vật chủ. Dẫu sao tùy thuộc vào mức độ phức hợp miễn dịch hình thành và các đặc tính lý hóa của chúng, những phức hợp miễn dịch có thể hay không có thể gây tổn thương cho tế bào vật chủ và tế bào lạ. Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, một số loại phức hợp kháng nguyên thể hòa tan, tuần hoàn tự do và nếu không được loại sạch bởi hệ thống liên võng, thì có thể lắng đọng trong thành mạch máu và trong những mô khác như tiểu cầu thận. Cơ chế cụ thể mà phức hợp miễn dịch gây tổn hại mô đặc biệt ở mạch máu được bàn luận chi tiết trong các chương 261 và 269.

NHỮNG PHẢN ỨNG DỊ ỨNG VÀ PHẢN VỆ QUA TRUNG GIAN IGE (TYP I) Dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm có những cảm thụ với Fc của IgE và khi IgE gắn với tế bào thực sự vũ trang cho bạch cầu ái kiềm. Việc phóng thích chất trung gian bạch cầu ái kiềm được khởi phát bởi tương tác kháng nguyên với IgE gắn trên cảm thụ Fc; những chất trung gian phóng thích chịu trách nhiệm về những thay đổi sinh lý bệnh của bệnh dị ứng (bảng 62-6). Những chất trung gian phóng thích từ dưỡng bào có thể phân thành ba nhóm lớn tác dụng:

1. Những cái làm tăng tính thấm thành mạch và co thắt cơ trơn (histamin, SRS-A, BK-A)

2. Những cái có tính hóa ứng động hay hoạt hóa những tế bào viêm khác (ECF-A, NCF, leucotrien B4)

3. Những cái điều biến việc phóng thích các chất trung gian khác (BK-A, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu)

NHỮNG PHẢN ỨNG ĐỘC TẾ BÀO CỦA KHÁNG THỂ (TYP II) Trong loại tổn thương miễn dịch này kháng thể cố định bổ thể (gắn Cl) chống lại các tế bào hay mô bình thường hay lạ (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) gắn bổ thể qua đường cũ và khởi đầu một chuỗi những sự kiện tương tự như xảy ra khi chúng được khởi phát bởi sự lắng đọng phức hợp miễn dịch dẫn đến hậu quả là dung giải tế bào hay tổn thương mô. Ví dụ về những phản ứng độc tế bào qua kháng thể týp II bao gồm hiện tượng vỡ hồng cầu trong phản ứng truyền máu, hội chứng Goodpasture với sự hình thành kháng thể chống màng cơ bản tiểu cầu thận và cũng có thể cả bệnh đái tháo đường ở người trẻ với sự sản xuất kháng thể chống tế bào đảo.

Bảng 62-6. Những cơ chế viêm qua miễn dịch trung gian

Týp cơ chế	Đặc điểm đáp ứng viêm	Týp bệnh lâm sàng
I. Dị ứng (do IgE)	Sản phẩm của bạch cầu ái kiềm và dưỡng bào dẫn đến phỏng đỏ tức khắc	Dị ứng, phản ứng phản vệ
II. Kháng thể độc tế bào hay đặc hiệu mô (qua trung gian IgG hay IgM)	Viêm cấp do tế bào đại thực và lắng đọng bổ thể ở mô, tiêu hay thực bào tế bào đích	Hội chứng Goodpasture, kháng thể chống hồng cầu trong phản ứng truyền máu
III. Phức hợp miễn dịch (do IgG, IgM, IgA)	Tích tụ bạch cầu trung tính đại thực bào và các cấu thành của bổ thể	Viêm mạch hoại tử hệ thống, luput ban đỏ hệ thống, hội chứng bệnh huyết thanh
IV. Quá mẫn chậm	Tế bào T gây tích tụ những tế bào đơn nhân như đại thực bào và tế bào T điều hòa và hiệu ứng	Lao, bệnh sarcoid, viêm khớp dạng thấp, u hạt Wegener

PHẢN ỨNG QUÁ MẪN CHẬM KINH ĐIỂN TYP IV) phản ứng viêm khởi phát bởi những bạch cầu đơn nhân và không phải chỉ bởi kháng thể đã được gọi là phản ứng mẫn chậm. Từ "chậm" đã được dùng để tương phản đáp ứng tế bào thứ phát xuất hiện 48 đến 72 giờ sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, với quá mẫn tức khắc đáp ứng thường thấy trong vòng 12 giờ khi thử với kháng nguyên mà sự khởi phát là do phóng thích các chất trung gian của bạch cầu ái kiềm hay kháng thể đã có trước. Ví dụ, một người đã nhiễm trước vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* (TB) nay tiêm trong da protein tinh khiết của TB (PPD) như là một thử nghiệm da thì kết quả là có một vùng da phù cứng sau 48 đến 72 giờ, chứng tỏ đã tiếp xúc trước với TB. Những sự cố tế bào thấy trong đáp ứng quá mẫn chậm cổ điển tập trung quanh tế bào T, những sản phẩm hòa tan của chúng và các đại thực bào. Trong sơ đồ chung ở hình 62-5 kháng nguyên được xử lý đại thực bào và trình diện cho tế bào T có biểu lộ trên bề mặt những cảm thụ đặc hiệu với kháng nguyên. IL-1 do đại thực bào tiết khuếch đại việc khởi phát tế bào T do kháng nguyên gây nên; có bành trướng dòng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên và các lymphokin được tiết ra để điều động một cách không đặc hiệu những tế bào T khác và đại thực bào đến tham gia vào đáp ứng viêm. Một khi đã được điều động, các đại thực bào thường chuyển biến thành tế bào dạng biểu mô và hình thành những tế bào khổng lồ. Loại thâm nhiễm tế bào đơn nhân ấy được gọi là *viêm hạt*. Ví dụ về những bệnh trong đó quá mẫn chậm giữ một vai trò chủ chốt là các loại *nhiễm nấm (histoplasma)*, nhiễm trực khuẩn, *nhiễm trùng* roi *(lymphogranuloma venerum)*, *nhiễm ký sinh trùng (bệnh sán máng)*, các phản ứng với độc tố (*bệnh nhiễm beryllin)* và những phản ứng quá mẫn với các bụi hữu cơ (*pneumonitis quá mẫn*). Thêm nữa quá mẫn chậm giữ một vai trò trong *viêm khớp dạng thấp* và trong bệnh u hạt Wegener.

BỆNH TỰ MẪN những bệnh tự có đặc trưng là sản xuất hoặc ra những kháng thể phản ứng với mô vật chủ hoặc những tế bào T hiệu ứng miễn dịch hoạt động với tự bản thân mình. Bởi vì ở người đáp ứng của tế bào B cần những tế bào T cảm ứng nên đáp ứng kháng thể của tế bào B tự mẫn bao hàm một rối loạn điều hòa miễn dịch trực tiếp của tế bào T. Những ví dụ lâm sàng có liên quan đến tự miễn dịch là tự kháng thể chống tuyến giáp trong bệnh viêm tuyến giáp, và chống ADN, chống hồng cầu, chống tiểu cầu trong bệnh luput ban đỏ hệ thống.

Giả thuyết chọn lọc dòng được Burnet đưa ra năm 1949 để giải thích hiện tượng tự mẫn. Burnet cho rằng sự tiếp xúc những tế bào hình thành kháng thể với những kháng nguyên tương ứng của chúng trong thời kỳ bào thai hay thời kỳ đầu sau khi đẻ sẽ dẫn đến việc loại trừ chúng. Như vậy trong giải thuyết này sẽ không có những dòng tự phản ứng trừ khi chúng lại trỗi dậy trong quãng đời sau này do đột biến thân của các tế bào lympho. Con cháu của

những tế bào đột biến như vậy sẽ cho những kháng thể tự phản ứng với bản thân mình. Cùng với những tiến bộ của việc nghiên cứu tự mẫn thì rõ ràng là việc sản sinh ra những tế bào T và B tự mẫn phức tạp hơn nhiều là như người ta nghĩ ban đầu. Một số thuốc (procainamid, phenytoin) và yếu tố nhiễm khuẩn (virus Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae)* có thể gây ra sản xuất tự kháng thể đối với một dải lớn kháng nguyên của vật chủ ở những người có vẻ rất bình thường. Hơn nữa, những con chuột bình thường cũng tạo nên được tự kháng thể khi được thêm những chất hoạt hóa không đặc hiệu tế bào lympho (mitogen). Trong tất cả những trường hợp đó các tự kháng thể kết hợp với những kháng nguyên mà ở đâu cũng có như ADN, IgG (là mục tiêu của yếu tố dạng thấp thể IgM) phospholipid (cardiolipin), hồng cầu, tế bào lympho hay những cấu thành của bộ khung tế bào (vimentin, keratin). Như vậy việc sản xuất ra tự kháng thể là một đặc tính vốn có của hệ thống miễn dịch bình thường. Hệ thống miễn dịch kiểm soát cái xu hướng sản xuất tự kháng thể bằng một mạng lưới kiểm soát phản hồi bởi các tế bào T và B. Nói chung người ta thường nghĩ rằng tế bào thông thường bị ức chế ở giai đoạn biệt hóa cuối cùng bởi tế bào T ức chế, hay thiếu tế bào T cảm ứng hay cả hai. Trong tình trạng tự miễn một sự mất cân bằng giữa hai loại tế bào T có thể làm rối loạn cái mạng lưới điều hòa miễn dịch; cái đó cũng có thể được kết hợp với sự hoạt hóa của các tế bào B tự hoạt. Trong một số thí dụ, các tự kháng thể có thể được gây nên bởi đáp ứng của tế bào T hay B bình thường bị hoạt hóa bởi những sinh vật hay chất có chứa kháng nguyên, đặc biệt là những polysaccharid, phản ứng chéo với những polysaccharid tương tự trong các mô cơ thể.

Như trên đã nói trong phần mô tả globulin miễn dịch, phần độc nhất ở vùng thay đổi của phân tử globulin miễn dịch mà kháng nguyên kết hợp thì được gọi là *idiotyp* và kháng thể phản ứng đặc hiệu với vùng idiotyp ấy thì được gọi là kháng thể *chống idiotyp.* Tính đặc hiệu của các phân tử kháng thể và sự điều hòa của việc sản xuất kháng thể đã được chứng minh bằng những kháng thể của thỏ chống idiotyp người cũng có những kháng thể chống idiotyp tự thân (tự kháng idiotyp) xuất hiện trong quá trình đáp ứng miễn dịch bình thường. Ví dụ, tự kháng idiotyp chống kháng thể chống uốn ván phát triển trong quá trình mẫm cảm bình thường con người bằng á độc tố uốn ván và có thể ra hiệu lệnh "ngừng" cho tế bào B đang tiết kháng thể chống uốn ván. Idiotyp và tự kháng idiotyp có thể là một thành phần quan trọng của mạng lưới điều hòa miễn dịch. Cũng có thể những kháng thể chống idiotyp được thấy trong hai loại thể tự miễn: (1) rối loạn hệ thống kháng thể idiotyp-chống idiotyp sẽ dẫn đến tình trạng tăng hoạt động của tế bào B vì không sản sinh ra hiệu lệnh "ngừng" cho quá trình biệt hóa tế bào B, và (2) một số kháng thể chống cảm thụ sản xuất trong bệnh tự miễn (những kháng thể chống cảm thụ với acetylcholin trong bệnh nhược cơ nặng, kháng thể chống cảm thụ với insulin trong bệnh đái tháo đường typ I và những kháng thể chống cảm thụ với thyrotropin trong bệnh nhiễm độc tuyến giáp) cũng có thể là kháng thể chống idiotyp làm ra để chống lại cái khu vực kết hợp của kháng thể (idiotyp) trong một tự kháng thể.

Sau cùng những yếu tố gen chắc giữ một vai trò trong việc sản sinh ra bệnh tự mẫn hoặc bằng cách chọn lọc sự tăng hoạt tính cố hữu của tế bào B và xu hướng về sự hình thành tự kháng thể hoặc thông qua những yếu tố chưa rõ. Mối liên kết giữa những bệnh tự mẫn với những vị trí gen đã biết như phức hợp phù hợp mô chính đã tạo nên sự chú ý lớn. Bệnh nhược cơ nặng, nhiễm độc tuyến giáp và thiếu máu ác tính đều có kết hợp với sự hiểu hiện của kháng nguyên dị loại HLA-B_8 (lớp I) và DR_3 (lớp II) (chương 63) và cũng kết hợp với một số dấu ấn allotyp ở chuỗi nặng của globulin miễn dịch. Những hệ thống dấu ấn gen học như là các typ HLA và kháng nguyên allotyp chuỗi nặng globulin miễn dịch có thể có liên kết với tình trạng tự mẫn bằng cách làm cho vật chủ trở nên nhậy cảm như thế nào đối với sự hoạt hóa tế bào miễn dịch chống lại bản thân. Như vậy nhiều gen và hay nhiều sự cố hoạt động để cuối cùng sản sinh ra một tình trạng tự mẫn lâm sàng.

ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG CHỨC NĂNG MIỄN DỊCH

Việc đánh giá lâm sàng về miễn dịch đòi hỏi phải khảo sát bốn cấu thành chính của hệ thống miễn dịch tham gia vào sự đề kháng của vật chủ và bệnh sinh của bệnh tự mẫn: miễn dịch dịch thể (tế bào B), miễn dịch qua trung gian tế bào (tế bào T, tế bào đơn nhân), những thực bào của hệ thống liên võng (bạch cầu đa nhân, đại thực bào) và bổ thể. Những vấn đề lâm sàng đòi hỏi một sự đánh giá miễn dịch tái diễn, những yếu tố gây nhiễm bất

thường và một số hội chứng tự mẫn. Thể loại hội chứng lâm sàng cần đánh giá có thể cung cấp những thông tin về những thiếu sót miễn dịch có thể có thiếu sót về miễn dịch tế bào thường là hậu quả của nhiễm virus, khuẩn hay nấm. Một thí dụ cực tả của thiểu năng trong miễn dịch qua trung gian tế bào là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (xem chương 257). Hậu quả của những tình trạng thiểu năng kháng thể là những thể nhiễm khuẩn tái phát, thường bởi những vi sinh như là *Streptococus pneumoniae* và *Hemophilus influenzae* (chương 256). Những rối loạn của chức năng thực bào thường được biểu lộ bởi những nhiễm khuẩn da tái diễn, thường do *Staphilococcus aureus* (chương 56). Cuối cùng những giảm sút về các cấu thành ban đầu của bổ thể thường có kết hợp với hiện tượng tự mẫn, và những giảm sút về các cấu thành cuối của bổ thể có liên quan đến những tình trạng nhiễm khuẩn *Neisseria* tái phát (bảng 62-7). Bảng 62-8 tóm tắt những thử nghiệm hàng loạt ban đầu có ích để đánh giá chức năng miễn dịch. Để đánh giá miễn dịch do kháng thể việc định lượng mức độ globulin miễn dịch toàn phần trong huyết thanh, việc đo hiệu giá những kháng thể đặc hiệu đối với một số kháng nguyên hay dùng (như với á độc tố uốn ván) và việc xác định hiệu giá ngưng kết tố hồng cầu đồng loại sẽ cho những thông tin cần thiết để đề ra một phương thức điều trị thích hợp. Trong một số trường hợp giảm gammaglobulin huyết, việc định lượng các dấu ấn của tế bào B và những thử nghiệm chức năng in vitro của chúng cũng dùng được.

Bảng 62-7 Những hội chứng lâm sàng có kết hợp với giảm bổ thể

Giảm protein	Hội chứng lâm sàng*
C1l	Viêm thận cầu thận và bệnh da đốm bẩm sinh (poikiloderma)
C1r	Viêm thận cầu thận, luput ban đỏ hệ thống (SLE)
C1s	Hội chứng giống như luput ban đỏ hệ thống
C1 INH	Bệnh phù mạch di truyền (angioedema), SLE
C4	SLE, Hội chứng Sjogren
C2	SLE, luput dạng đĩa, viêm đa cơ, giảm gammglobulin huyết thông thường, bệnh Hodgkin, viêm thận - cầu thận
C3	Viêm thận - cầu thận, SLE, nhiễm Neisseria
C5	Nhiễm Neisseria
C6	Nhiễm Neisseria
C7	SLE, viêm khớp dạng thấp, hiện tượng Reynaud, viêm mạch nhiễm Neisseria
C8	SLE, nhiễm Neisseria
C9	Nhiễm Neisseria

* *SLE: puput ban đỏ hệ thống RA: viêm khớp dạng thấp*

Nguồn gốc: được phép lấy từ S. Ruddy, trong WN Kelly và c/s (xb)

Để ước định miễn dịch qua trung gian tế bào, việc đếm tổng số tế bào lympho kết hợp với một loạt thử nghiệm da thích hợp đúng chỗ sẽ cho một chỉ dẫn có ích về đáp ứng của tế bào T và đại thực bào với kháng nguyên in vivo.

Mất ứng là khi mất đáp ứng quá mẫn chậm thích ứng và có thể là mất ứng chung với thiếu đáp ứng của tế bào T với nhiều loại kháng nguyên hay mất ứng đặc hiệu với thiếu đáp ứng tế bào T với một loại kháng nguyên. Ví dụ khi tiêm vào trong da một bộ thử nghiệm da gồm Candida, histoplasmin, tricophytin và *Mycobacterium tuberculosi* thì đa số người lớn bình thường đáp ứng với một trong bốn kháng nguyên ấy. Nếu không có đáp ứng trong hai lần làm khác nhau thì người đó được gọi là mất ứng. Nguyên nhân của mất ứng thay đổi tùy theo bệnh. Mất ứng toàn thân xảy ra trong nhiễm nấm và nhiễm

lao trường diễn và trong bệnh sarcoid. Một thí dụ về mất ứng đặc hiệu là không có đáp ứng của tế bào T đối với kháng nguyên *candida* trong nhiễm candida niêm mạc-da.

Định lượng tế bào T toàn phần và những dưới lớp T_4 và T_8 cũng rất có ích trong lâm sàng. Song những thay đổi của tỷ số T_4/T_8 gặp trong nhiều trường hợp lâm sàng và không đặc hiệu.

Bảng 62-8. Những thử nghiệm hàng loạt ban đầu về chức năng miễn dịch

Miễn dịch dịch thể	
	Định lượng đâm độ globulin miễn dịch IgG, IgM, IgA, IgE
	Những xét nghiệm về sự hình thành kháng thể đặc hiệu (chống á độc tố uốn ván)
	Hiệu giá đông ngưng kết tố hồng cầu (chống A, chống B): đo đáp ứng IgM
Miễn dịch trung gian tế bào	
	Đếm và làm công thức bạch cầu máu: đếm lympho bào toàn phần
	Thử nghiệm da về đáp ứng quá mẫn chậm: đo đáp ứng tế bào T đặc hiệu và đại thực bào
Thực bào	
	Đếm và làm công thức máu: tính số lượng bạch cầu trung tính toàn phần
	Thử nghiệm màu xanh nitrotetrazolium (NBT), sản xuất superoxyd, đo chức năng chuyển hóa
	Hóa ứng động: đó tính di động tế bào
	Định lượng khả năng diệt vi khuẩn bên trong tế bào
Bổ thể	
	Bổ thể dung huyết toàn phần (CH50): xác định hoạt động bổ thể
	Thử nghiệm những cấu thành riêng của bổ thể: xác định những thiếu hụt cấu thành của bổ thể

Nguồn: trích từ AJ. Ammann. Những bệnh thiếu năng nhiễm dịch trong miễn dịch học cơ bản và lâm sàng XB lần thứ 5.DP Stites và Los Altos, Lange Medical 1984.

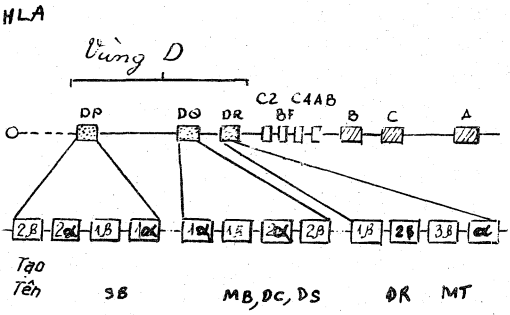
Trong một số hoàn cảnh như đánh giá người nhận ghép đáp ứng với kháng nguyên người cho ra sao thì có thể dùng việc uốc lượng sự hoạt hóa tế bào lympho bằng cách xác định lượng thimidin H_3 thâu nhập vào trong ADN của tế bào lympho khi đáp ứng với kháng nguyên người cho và với mitogen.

Việc đánh giá bệnh nhân có bị nhiễm khuẩn da tái diễn như trong hội chứng Job và trong bệnh u hạt mạn tính thì cần định lượng số bạch cầu trung tính và thử chức năng của chúng. Những thử nghiệm chức năng bạch cầu trung tính bao gồm thử nghiệm xanh nitrotetrazolium, sản sinh superoxyd, hóa ứng động và định lượng khả năng diệt vi khuẩn của bạch cầu trung tính. (chương 56).

Việc xác định bổ thể tan huyết toàn phần (CH50) là đo khả năng một mẫu huyết thanh gây tan máu huyết 50% một hỗn dịch hồng cầu cừu chuẩn đã được gắn kháng thể thỏ chống hồng cầu cừu. Phản ứng đó cần toàn bộ trình tự phản ứng bổ thể kinh điển. Đối với hoạt hóa theo đường cũ (C1, C4, C2) hay trình tự cuối (C5 đến C9) thì việc định lượng CH50 là một thử nghiệm tin được đối với các thiểu năng đồng hợp tử. Dẫu sao một CH50 bình thường không loại trừ những thiểu năng dị hợp tử một phần của những cấu thành bổ thể đường cũ. Khi mức CH50 dưới bình thường thì cần phải đo từng cấu thành (thường bằng thử nghiệm phóng xạ) để xác định những tình trạng thiểu năng đặc hiệu một cấu thành.

63. PHỨC HỢP GEN PHÙ HỢP MÔ CHỦ YẾU

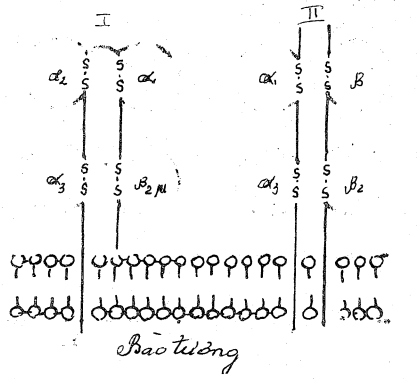
Những khác biệt kháng nguyên bên trong thành viên của một loài được gọi là *kháng nguyên đồng loài dị* gen (alloantigen), và khi chúng giữ một vai trò quyết định trong việc thải loại những mảnh ghép mô đồng loài thì chúng được gọi là những *kháng nguyên phù hợp mô*. Quá trình tiến hóa đã giữ lại một vùng liên kết chặt chẽ các gen phù hợp mô mà sản phẩm của chúng được trưng trên bề mặt tế bào và tạo nên một hàng rào mạnh mẽ đối với ghép đồng loài. Những từ *kháng nguyên chủ yếu phù hợp* và *phức hợp gen chủ yếu phù hợp mô* (Major hystocompatibility complex - MHC) là nói đến những sản phẩm của gen và những gen thuộc vùng nhiễm



***Hình 63-1** Biểu đồ đơn giản nhiễm sắc thể số 6 của người cho thấy việc khu trú vị trí HLA tại khu vực 21 của cánh ngắn. Những vị trí HLA-A, HLA-B, HLA-C mã cho chuỗi nặng của lớp I (44.000 daltons), trong khi chuỗi nhẹ của β2 microglobulin (11.000 dalton) của phân tử lớp I thì được mã hóa bởi gien tại nhiễm sắc thể 15. Vùng HLA-D (lớp II) nằm gần tâm hơn đối với vị trí A, B và C, với các gen cho các cấu thành bổ thể liên kết mật thiết C4A, C4B, Bf và C2 trong vùng B-D. Thứ tự các gen bổ thể chưa rõ ràng. Mỗi chuỗi α và β làm thành mỗi phân tử lớp II của vùng D. Chúng xuất hiện trên bề mặt tế bào thành những bộ riêng biệt, DP, DQ, DR. Các số đặt trước α và β chỉ ra đó là những gen khác nhau cho những chuỗi của một bộ nhất định nghĩa là cho DR có 3 gen cho chuỗi β, do đó phân tử được biểu lộ có thể là 1βα, 2βα hay 3 βα. Kháng nguyên DRw52(MT2) và DRw253(MT3) là trên chuỗi 2β trong khi DR trên chuỗi 1β . DRα không đa dạng trong khi những phân tử có mang kháng nguyên DQ thì đa dạng ở cả chuỗi α và β (2α2β). Bộ DQ khác (IαIβ) có đa dạng hạn chế. Tính đa dạng ở DP chỉ nằm trong chuỗi β. Chiều dài toàn bộ của cả vùng HLA vào khoảng 3cM.*

sắc thể ấy. Còn nhiều kháng nguyên thú yếu phù hợp mô được mã trong suốt bộ gen chúng biểu lộ những khác biệt dị týp đồng loài trên các phân tử và được dùng trong nhiều chức năng khác nhau. Những cấu trúc có màng kháng nguyên MHC giữ một vai trò lớn trong miễn dịch và trong việc tự nhận biết khi biệt hóa tế bào và mô. Phần lớn những bằng chứng về sự kiểm soát của MHC đối với đáp ứng miễn dịch là từ những công trình trên mô hình động vật trong đó các gen đáp ứng miễn dịch đã được sắp xếp bên trong MHC của chuột nhắt (H_2), chuột cống (RTI) và chuột lang (GPLA). Ở người MHC được gọi là HLA. Mỗi chữ của HLA có nghĩa khác nhau và theo sự thỏa thuận quốc tế thì HLA là chủ ngôn đối với MHC của người.

Có thể có nhiều cách khái quát hóa về MHC. *Đầu tiên* là có ba lớp sản phẩm gen được mã bên trong một vùng hẹp của MHC (< 2cM - centimorgam). Những phân tử lớp I có hầu hết trên các bề mặt tế bào gồm chuỗi đa peptid một nặng, một nhẹ và là sản phẩm của ba vị trí sao lại: HLA-A, HLA-B và HLA-C. Những phân tử lớp II hạn chế biểu hiện ở tế bào lympho B, một số tế bào đơn nhân và tế bào lympho T hoạt hóa, bao gồm hai chuỗi polipeptid (α và β) có chiều dài không bằng nhau và là sản phẩm của nhiều gen liên kết chặt chẽ, gọi chung cả là vùng GLA-D. Các phân tử lớp III là các cấu thành C4, C2 và Bf của bổ thể. *Thứ hai* là các phân tử lớp I và lớp II hoặc hình thành những phức hợp với những kháng nguyên hữu danh hoặc những kháng nguyên phù hợp mô và kháng nguyên hữu danh cùng được nhận diện bởi các tế bào lympho T có những cảm thụ thích ứng với kháng nguyên. Quá trình phân biệt cái tự thân với cái lạ trong pha khởi phát và

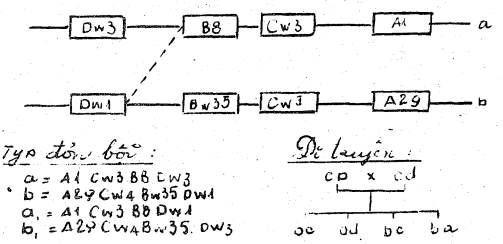


Hình 63-2. Biểu diễn sơ giản các phân tử lớp I và lớp II trên bề mặt tế bào phân tử lớp I bao gồm hai chuỗi đa peptid. Chuỗi nặng 44.000 dalton nằm chui qua màng bào tương. Phần ngoài của nó gồm có ba lĩnh vực (α1, α2, α3) hình thành bởi liên kết 2 sulfua. Chuỗi nhẹ beta2 microgilobulin (β2μ) (II, 500 dalton) mã bởi nhiễm sắc thể 15 được nối không đồng hóa trị với chuỗi nặng. Sự tương tự giống nhau về trình tự acid amin giữa các phân tử lớp I là 80 đến 85%, giảm xuống 50% hay hơn ở các phần α1 và α2 là những chỗ rất có khả năng là biểu diễn những chỗ của tính đa dạng dị nguyên. Các phân tử lớp II gồm 2 chuỗi đa peptid kết hợp không đồng hóa trị, chuỗi α 34.000 dalton và chuỗi β 29.000 dalton. Mỗi chuỗi có 2 lãnh vực hình thành bởi cầu nối 2 S. (trích từ CB Carpenter và EL Milford, ghép thận: Miễn dịch sinh học trong thận, B. Brenner, F Rector (xb) Saunders New York 1985)

hiệu ứng của đáp ứng miễn dịch đã được hướng dẫn mật thiết bởi các phân tử lớp I và II. *Thứ ba*, những tương tác hạn chế tế bào với tế bào có dính líu tới các lympho T ức chế chưa được xác định rõ ràng ở người, nhưng những gien HLA là quan trọng đối với một số hoạt động ức chế. *Thứ tư*, những gien cho các hệ thống enzym bề ngoài không có liên quan đến miễn dịch cũng khu trú ở trong vùng của MHC, như các gen quan trọng trong sự sinh trưởng và phát triển của bộ xương. Những vị trí đã biết của vùng HLA trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6 được minh họa trong hình 63-1.

NHỮNG VỊ TRÍ CỦA HỆ THỐNG HLA Những kháng nguyên lớp I Các kháng nguyên HLA lớp I được xác định bằng huyết thanh trong huyết thanh người chủ yếu lấy từ những người đàn bà mang thai nhiều lần, và ở mức độ có hạn bởi những kháng thể đơn clon. Chúng có mặt ở các đậm độ khác nhau tại phần lớn các mô trong cơ thể, bao gồm cả tế bào B, tế bào T, tiểu cầu nhưng không có ở những hồng cầu trưởng thành. Số lượng những nét riêng biệt xác định bằng huyết thanh rất lớn và hệ thống HLA là hệ thống gen học đa dạng nhất được biết ở con người. Ba vị trí được xác định rõ ràng đã được công nhận bên trong phức hợp HLA cho lớp I, được xác định bằng huyết thanh là những kháng nguyên HLA. Mỗi kháng nguyên lớp I bao gồm một tiểu đơn vị microglobulin beta2 11.500 dalton và một chuỗi nặng 44.000 dalton, chuỗi sau này mang đặc tính kháng nguyên (hình 63-2). Có tới 70 tính đặc trưng A và B được xác định rõ và 8 tính đặc trưng vị trí. Các kháng nguyên của phức hợp phù hợp mô chủ yếu được HLA nhưng cũng có thể bỏ nếu mạch đã rõ ràng. Những kháng nguyên do tổ chức y tế thế giới (WHO) mới đề nghị đưa ra thì thêm vào sau tên của vị trí. Những kháng nguyên HLA của các dân tộc châu Phi, châu Á và châu Đại Dương cho đến này chưa được xác định tốt mặc dù chúng bao gồm một số những kháng nguyên hay thấy ở tổ tiên dân tộc Tây Âu. Sự phân bổ các kháng nguyên HLA rất khác biệt giữa một số nhóm dân tộc và có thể được dùng như những dấu ấn nhân chủng học trong nghiên cứu các hình thái di dân và bệnh tật.

Bởi các nhiễm sắc thể cặp đôi nên mỗi cá thể có sáu kháng nguyên HLA-A, HLA-B và HLA-C xác định bằng huyết thanh, ba cái từ mỗi bố mẹ. Mỗi một bộ trong tập hợp nhiễm sắc thể ấy được gọi là



Hình 63-3. Vùng HLA, nhiễm sắc thể 6: di truyền týp đơn bội của HLA mỗi đoạn nhiễm sắc thể của các gen liên kết được gọi là một týp đơn bội và mỗi cá thể di truyền một týp đơn bội của mỗi bố mẹ. Những kháng nguyên A, B, C và D của các đơn bội a và b được thấy trong cái cá thể giả định ấy theo thứ tự trên nhiễm sắc thể của giản đồ và ngay bên dưới là cách viết chung trong bài. Nếu cá thể ab lấy một người cd, con cái sẽ chỉ có 4 týp mà thôi, trong phạm vi liên quan đến HLA thỉnh thoảng (gạch chấm) có xảy ra tái tổ hợp trong dòng mầm (gián phân) của một bố mẹ, kết quả là có một đơn bội thay đổi tần số còn tái tổ hợp là thước đo khoảng cách bản đồ (1 phần trăm tái tổ hợp = 1 cM; xem hình 63-1) (trích từ CB Carpenter, thận quốc tế 14: 283, 1978.

một týp *đơn bội* và theo quy luật di truyền Mendel đơn giản thì một phần tư con cái có đơn bội y như nhau, một nửa có chia sẻ cùng một đơn bội và một phần tử còn lại là hoàn toàn không phù hợp (hình 63-3). Bằng chứng về vai trò chủ yếu của phức hợp gen đó trong đáp ứng ghép là ở sự việc những phối hợp xác định đơn bội giữa người cho và người nhận đã cho những kết quả rất tốt trong ghép thận, vào khoảng 85 đến 90% giữ được mảnh ghép kéo dài (xem chương 221).

Những kháng nguyên lớp II Vùng HLA-D nằm kế bên khu vực lớp I trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể 6 (hình 63-1). Vùng ấy mã cho một loạt những phân tử lớp II, mỗi cái gồm một chuỗi α 29.000 dalton và một chuỗi β 34.000 dalton (Hình 63-2). Tính không phù hợp đối với vùng này đặc biệt khi liên quan đến kháng nguyên DR, sẽ quyết định đáp ứng sinh triển tế bào lympho in vitro khi thử với đơn bội không phù hợp sự đáp ứng tế bào lympho trộn đó được đánh giá bằng mức độ sinh triển trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào lympho hỗn hợp (MCL-mixed lymphocyte culture) và dương tính ngay khi

có phù hợp về kháng nguyên HLA-A, HLA-B và HLA-C (hình 63-3). Các kháng nguyên HLA-D được xác định bằng những tế bào lympho chuẩn dùng làm kích thích mà đồng hợp tử về HLA-D và đã bị bất hoạt bởi chiếu tia X hay bởi mitomycin C, điều này cốt làm cho phản ứng chỉ có một chiều. Có tất cả 19 kháng nguyên như vậy (HLA-Dwl-19) được xác định bằng định týp với tế bào đồng hợp tử.

Những cố gắng xác định HLA-D bằng huyết thanh bước đầu đã phát hiện ra một loạt những kháng nguyên có liên quan đến D (DR) biểu lộ trên các phân tử lớp II của tế bào lympho B, tế bào đơn nhân và T hoạt hóa. Nhiều hệ thống kháng nguyên có liên quan mật thiết khác cũng đã được sớm phát hiện và được gán cho những tên địa phương khác nhau (MB, MT, DC, SB) nay đã được xác lập tính đồng nhất riêng cho các bộ phận tử lớp II và như gen cho các chuỗi α và β tương ứng của chúng cũng đã được phân lập và xác định trình tự. Bản đồ gen lớp II trong hình 63-1 mô tả số lượng tối thiểu các gen và các bộ phân tử. Mặc dù một phân tử lớp II có thể gồm một DRα từ đơn bộ của một bố mẹ và DRβ từ một bố mẹ kia (bổ cứu chéo chuỗi) những khả năng kết hợp α và β bên ngoài mỗi bộ DP, DQ, DR rất hiếm nếu không phải là không bao giờ xảy ra. Những phân tử DR, và trong chừng mực nào đó DQ, cung cấp các kích thích cho phản ứng sơ cấp MLR. Phản ứng MLR thứ cấp được gọi là thử nghiệm tế bào lympho đã mẫn cảm xảy ra nhanh trong khoảng 24 đến 36 giờ chứ không phải 6 đến 7 ngày. Những kháng nguyên dị gen DP được phát hiện từ khả năng của chúng cung cấp kích thích cho ILT, mặc dù chúng không gây được MLR sơ cấp trong khi tế bào lymopho B và T hoạt hóa biểu lộ cả ba bộ phân tử lớp II thì kháng nguyên DQ không được biểu lộ ở 60 đến 90% các tế bào tế bào đơn nhân dù hầu như tất cả chúng đều DR và DP dương tính.

Gen học phân tử Thêm vào cái kháng nguyên "riêng" được xác định bởi kháng huyết thanh đồng loài dị týp thì mỗi chuỗi đa peptid các phân tử lớp I và II mang nhiều vị trí đa hình. Trong thử nghiệm gây dung giải tế bào qua lympho (CML- cell mediated lympholysis) tính đặc hiệu của tế bào T diệt (Tc) xuất hiện trong quá trình các sự cố sinh triển ở MLR, được xác định bởi các thử nghiệm trên những tế bào đích từ người cho khác không phải là những người cho chất kích thích MLR. Hệ thống kháng nguyên xác định bởi phương pháp đó cho thấy một mối liên quan mật thiết nhưng không hoàn hảo với những kháng nguyên từ lớp I. Khi tạo clon những tế bào T độc đã cho thấy sự hiện diện của trạng thái muôn mầu muôn vẻ các nhóm quyết định đích đa hình trên các phân tử HLA, một số được nhận ra bởi kháng huyết thanh đồng loại dị týp hay những kháng thể đơn clon thu được từ quá trình mẫn cảm chuột nhắt với tế bào người. Có thể dùng một số những chất thử ấy để mà nhận ra những nhóm quyết định riêng của HLA, trong khi một số khác được hướng về những nhóm quyết định mang tính chất "chung" hơn (đôi khi còn được gọi là siêu týp-supertypic). Một hệ thống những kháng nguyên HLA-B chung như vậy có hai alen, Bw4 và Bw6. Phần lớn các kháng nguyên HLA-B riêng được liên kết hoặc với Bw4 hoặc với Bw6. Những hệ thống khác được hạn chế ở những đơn vị dưới bộ của các nhóm kháng nguyên HLA. Ví dụ những chuỗi nặng mang HLA-B có mang thêm những vị trí chung với B7, B27, Bw22, và B40 hay với B5, B15, B18 và Bw35. Cũng có những týp khác cùng chia sẻ các nhóm quyết định kháng nguyên như là ví dụ về một kháng thể đơn clon phản ứng với một vị trí chia sẻ giữa những chuỗi nặng HLA-A và HLA-B.

Trình tự acid amin và bản đồ peptid của nhiều phân tử HLA cho thấy rằng những vùng cực kỳ thay đổi của lớp I cụm lại ở lãnh vực α_1 giáp với phần $\alpha 2$ (hình 63-2). Tính thay đổi trong các trình tự những phân tử lớp II khác nhau từ vị trí này sang vị trí khác. Đặc biệt là lãnh vực $\alpha 3$ lớp I, $\alpha 2$ và $\beta 2$ lớp II và những mảnh của phân tử bề mặt tế bào T8 (Leu2), những mảnh có chức năng trong tương tác tế bào T (xem chương 62) tất cả chúng đều có trình tự acid amin tương tự như những vùng hằng định của globulin miễn dịch. Những phát hiện đó gợi ý về một quá trình hình thành trong tiến hóa bên trong một họ gen, những sản phẩm có chức năng nhận diện miễn dịch. Khi khảo sát bộ gen ADN cho HLA, thì đã thấy những nối tiếp điển hình exon-intron của ADN đối với lớp I, lớp II, các exon đã được nhận biết đối với các petid hiệu lệnh (5'), mỗi cái của các (lãnh vực đômain), là một mảnh xuyên màng kỵ nước và một mảnh trong bào tương (3'). Đã có được những ADNc thăm dò đối với phần lớn các chuỗi HLA và kỹ thuật tiêu bằng enzym đã được dùng để nghiên cứu những hình mẫu của những tính đa dạng hạn chế trong chiều dài của mảnh

(RFLP- restriction fragment length polymorphisms), nhiều hình mẫu tương quan với hình mẫu lớp II xác định bằng huyết thanh và bằng MLR. Dấu sao có đến 20 đến 30 gen lớp I gây khó khăn cho việc đánh giá tính đa dạng bằng RFLP. Nhiều trong những gen ấy không biểu lộ (g en giả) trong khi một số có thể là những vị trí lớp I thêm vào mà chỉ được biểu lộ trên những tế bào T hoạt hóa, và không có chức năng rõ ràng. Việc phát triển những thăm dò đặc hiệu đối với các vị trí HLA-A hay HLA-B sẽ giúp giải quyết tình trạng phức tạp ấy.

Bổ thể (lớp III) Những gen cấu trúc của ba cấu thành của bổ thể C4, C2 và Bf có mặt trong vùng HLA-B-D (hình 63-1). Có hai vị trí cho C4, mã cho C4A và C4B mà trước đây đã được coi như tương ứng với các kháng nguyên hồng cầu Rodgers và Chido. Sự thật thì các kháng nguyên đó là các phân tử C4 trong huyết tương hấp phụ lên hồng cầu. Những cấu thành khác của bổ thể không liên kết mật thiết với HLA. Không thấy có bắt chéo giữa các vị trí C2, Bf và C4. Chúng đều được mã bên trong một mảnh dài 100 kilobazơ giữa HLA-B và HLA-DR. Có hai alen của C2, bốn của Bf, bảy của C4A và ba của C4B cộng với khoảng trắng cho mỗi làm chúng trở nên có ích trong nghiên cứu gen học. Bốn đơn bội mở rộng thông thường nhất thấy ở dân chúng có tổ tiên Tây Âu được trình bày trong bảng 63-1. Không có phản ứng khi làm MLR giữa những người không liên quan đã được thử đối với các đơn bội mở rộng ấy trong khi phản ứng hay xảy ra nếu những cá thể không liên quan chỉ được thử đối với HLA-DR và HLA-DQ. Những đơn bội mở rộng y hệt nhau ấy có thể đã được bảo tồn từ một tổ tiên chung.

Những gen khác của nhiễm sắc thể số 6 Giảm thiểu men steroid 2I-hydroxylaza, một tính trạng tự thân lặn, thấy trong hội chứng tăng sản thượng thận bẩm sinh (chương 325 và 333).Gen của men đó khu trú ở vùng HLA-B-D.Gen 2I-hydroxylaza nằm kế bên C4A, bị hủy bỏ ở những cá thể bị tổn thương cùng với C4A (C4AQO) và vị trí gen HLA-B-D có thể bị thay đổi để dồi B13 thành Bw47 hiếm, chỉ thấy trong những thể đơn bội bị mắc bệnh. Một biến thể của giảm thiểu 2I-hydroxylaza xuất hiện muộn cũng liên kết với HLA, trong khi tăng sản thượng thận bẩm sinh sắc tố sắt mô tự phát, một bệnh nhiễm sắc thể tự thân lặn cũng có liên kết với HLA như những nghiên cứu ở nhiều gia đình cho thấy (xem chương 310). Mặc dù cơ chế bệnh sinh của bệnh đó chưa được rõ nhưng gen điều tiết việc hấp thu sắt ở ống tiêu hóa cũng nằm gần HLA (bảng 63-2).

Bảng 63-1. Những đơn bội HLA mở rộng thông thường

HLA-B	HLA-D	RBF	C2	C4A	C4B
8	3	S	C	QO	1
7	2	S	C	3	1
57	7	S	C	6	1
44	7	F	C	3	1

Những gen đáp ứng miễn dịch Bằng những nghiên cứu về đáp ứng in vitro đối với các kháng nguyên polypeptid tổng hợp, hemocyanin của keyhole limpet, collagen và á độc tố uốn ván, đã xác định rằng HLA-D là tương tự như vùng H2I ở chuột nhắt. Việc trình diện những mảnh kháng nguyên trên bề mặt đại thực bào và những tế bào khác có mang các phân tử lớp II, đòi hỏi một sự cùng nhận diện phức hợp lớp II kháng nguyên, bởi tế bào lympho T có mang những cảm thụ thích hợp (xem chương 62). Điểm then chốt của giả thuyết "tự thân + X" hay "tự thân bị biến đổi" là ở chỗ trong đáp ứng miễn dịch phụ thuộc T, sự trợ giúp từ tế bào T bang trợ cảm ứng (TH) chỉ xảy ra nếu nhóm quyết định thích hợp lớp II được tổng hợp. Những gen cho cái sau này là gen Ir. Cũng bởi vì những nhóm quyết định đồng loại dị gen lớp II được nhận ra như đã thay đổi, nên đáp ứng MLR đồng loài dị gen là một mô hình cho hệ thống miễn dịch trong đó không cần thiết phải cho thêm vào kháng nguyên hữu danh bổ sung nữa (hình 63-4). Những giai đoạn hiệu ứng của miễn dịch yêu cầu nhận biết kháng nguyên hữu danh cùng với cấu trúc của bản thân. Cấu trúc tự thân này ở người cũng như ở chuột, là những phân tử mang các kháng nguyên phù hợp mô lớp I. Những dòng tế bào người bị nhiễm virus cúm chỉ bị dung giải bởi những tế bào lympho T độc (Tc) khi các tế bào tấn công và tế bào đích cùng chia sẻ kháng nguyên HLA-A hay HLA-B. Một lần nữa, phản ứng MLR lại cung cấp một mô hình cho việc phát triển những tế bào lympho T độc hạn chế ở lớp I (hình 63-4). Khi những tế bào đã mẫn cảm sinh sôi nảy nở và clon hóa thì có thể phân thành một đàn rẫy những hạn chế đối với các biểu vị và phân tử lớp I và lớp II khác nhau. Ở mức tế bào trình diện kháng nguyên, ví dụ một clon TH

nào đó nhận biết một mảnh kháng nguyên đồng thời với một vị trí đặc hiệu trên một phân tử lớp II qua cảm thụ của nó (Ti). Những cấu thành hạn chế đối với một số kháng nguyên vi khuẩn là các alen DR hay DW. Sự triệt bỏ những đáp ứng miễn dịch (tức là tình trạng đáp ứng giảm) đối với phần hoa tuyết tùng, kháng nguyên liên cầu trùng, kháng nguyên sán máng liên kết với HLA như là một đặc tính trội, gợi ý cho thấy là có tổn hại những gen ức chế miễn dịch (Is). Người ta cũng đã chứng minh được những liên cầu alen đặc hiệu với đáp ứng miễn dịch (tức kháng nguyên cỏ ambrozi Ra5 với DR2 và chất collagen với DR4).

Những liên kết với bệnh tật Nếu phức hợp phù hợp mô chủ yếu được sử dụng như là một chức năng sinh học tự nhiên tới hạn, thì việc đó có thể như thế nào? Một giả thuyết cho rằng nó giữ một vai trò trong tính cảnh giác miễn dịch chống lại những tế bào ác tính phát triển trong suốt cuộc sống của cá thể. Hệ thống cũng có thể giữ một vai trò quan trọng trong chửa đẻ vì phù hợp mô bao giờ cũng có giữa mẹ và thai. Mức độ cao của tính đa dạng cũng có thể đảm bảo cho sự tồn sinh của loài trong mối liên quan với những số lượng lớn các yếu tố vi khuẩn có mặt trong môi trường. Tình trạng tự dung nạp xảy ra khi có phản ứng chéo với các yếu tố vi sinh, có thể gây nên tính nhậy cảm cao mà kết quả là nhiễm khuẩn gây tử vong, trong khi tính đa dạng của hệ thống HLA bảo đảm những phần của quần thể nhận biết những nhân tố tấn công như là lạ và khởi phát đáp ứng thích ứng. Nên tất cả những giả thuyết ấy có liên quan đến giá trị tồn vong của hệ thống dưới những áp lực tiến hóa chọn lọc, và đều có ít nhiều bằng chứng cho mỗi giả thuyết.

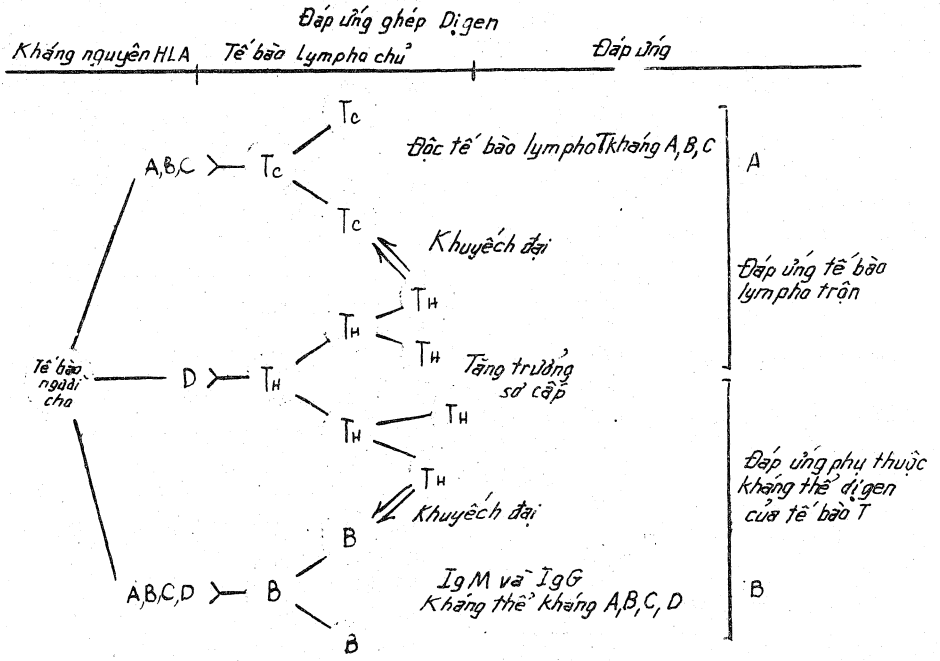
Bảng 63-2. Sự liên kết những sai sót gien với HLA

	Khu trú ở gen	Đơn bội thông thường
Thiếu hụt C2	HLA-B-D	Aw25, B18, BfS, DR2
Thiếu hụt 2I-OH	HLA-B-D	A3, Bw47, BfF, DR7
Thiếu hụt 2I-OH (xảy ra muộn)	HLA-B-D,	B14, BfS, DRI
Bệnh mô nhiễm sắc tố sắt tự phát	HLA-A	A3,BI4
Bệnh Paget	HLA-A-D	
Thất điều tủy sống-tiểu não	HLA-A-D	
Bệnh Hodgkin	HLA-A-D	

Chứng có gián tiếp cho vai trò của phức hợp HLA trong miễn dịch sinh học là từ việc tìm ra một số quá trình bệnh lý có kết hợp thực sự với một số kháng nguyên HLA trong quần thể. Việc tìm ra những kết hợp như vậy đã được kích thích bởi sự phát hiện ra gen đáp ứng miễn dịch có liên kết với phức hợp H2 ở chuột nhắt. Bảng 63-3 tóm tắt những kết hợp có ý nghĩa nhất HLA với bệnh tật.

Nổi bật nhất là sự tăng tần suất HLA-B27 ở một số bệnh khớp, đặc biệt trong viêm đốt sống cứng khớp, một hoàn cảnh có xu hướng gia đình rất mạnh. Có B27 ở khoảng 7% dân chúng có tổ tiên Tây Âu, thế mà nó xuất hiện từ 80 đến 90% những bệnh nhân có viêm đốt sống cứng khớp. Nếu coi như là một rủi ro tương đối thì kháng nguyên B27 tạo nên một khả năng dễ bị bệnh viêm đốt sống cứng khớp 87 lần hơn là trong dân chúng chung. Cũng tương tự như vậy, viêm màng mạch nho trước cấp tính, hội chứng Reiter và viêm khớp phản ứng đối với ít nhất ba loại vi khuẩn (yersinia, salmonella và gonococcus) có mức độ kết hợp cao với B27. Trong khi thể thông thường của viêm khớp dạng thấp người trẻ (JRA- juvenile rhumatoid arthritis) cũng có kết hợp tương tự với B27 thì thể hiếm khớp của JRA có viêm mống mắt liên kết với DR5. Tăng tần suất B27 ở viêm khớp vẩy nến cũng có ý nghĩa với thể bệnh trung tâm, trong khi Bw8 thì kết hợp với cả týp trung tâm và ngoại vi. Bệnh vẩy nến kết hợp với Cw6. Bệnh nhân viêm khớp thoái hóa hay bệnh gút thì không thấy thay đổi gì về tần suất kháng nguyên.

Hình 63-4. Sơ đồ về những vai trò tương đối của các kháng nguyên HLA-A HLA-B, HLA-C và HLA-D trong khởi phát đáp ứng miễn dịch dị gen và trong sự phát triển các tế bào hiệu ứng và các kháng thể. Hai lớp chính tế bào lympho T nhận diện kháng nguyên: Tc, tiền thân của tế bào "diệt" độc tế bào, và TH, những tế bào trợ giúp để khuếch đại đáp ứng độc tế bào. TH cũng cung cấp sự giúp đỡ cho tế bào lympho B để sản xuất một đáp ứng IgG đầy đủ trưởng thành. Chú ý là Tc thường nhận diện kháng nguyên lớp I trong khi hiệu lệnh cho TH chủ yếu là do HLA-D mà có liên kết mật thiết với kháng nguyên lớp I (Trích từ CB Carpenter, Thận quốc tế 14.283,1978)



Phần lớn những kết hợp bởi bệnh là với các kháng nguyên vùng HLA-D, ví dụ bệnh lý đường ruột nhậy cảm với gluten (bệnh ỉa chảy mỡ, bệnh spru không phải nhiệt đới) ở trẻ con và người lớn có kết hợp với DR3 (khả năng dễ bị = 2I) tỷ lệ phần trăm hiện nay những bệnh nhân như vậy có những kháng nguyên ấy thay đổi từ 63 đến 96% so sánh với 22 đến 27% ở người đối chứng. Cũng kháng nguyên ấy thấy có tần số cao ở những bệnh nhân bị viêm gan mạn tính tích cực và ở bệnh nhân viêm da dạng herpes mà cũng có cả ở bệnh đường ruột nhạy cảm với gluten. Bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin xảy ra người trẻ (týp I) có kết hợp với DR4 và DR3 nhưng không với DR2. Bệnh đái tháo đường xảy ra muộn không có kết hợp với DR2. Cũng thấy một alen hiếm của Bf (FI) ở I7 đến 25% trường hợp đái tháo đường týp I. Bệnh cường năng tuyến giáp ở Mỹ có kết hợp với B8, Dw3 trong khi ở dân chúng Nhật thì kết hợp với Bw35. Những nghiên cứu mở rộng hơn ở thành viên lành và mắc bệnh trong những dân tộc khác nhau sẽ giúp làm sáng tỏ HLA nào là phổ biến. Ví dụ như B27 hiếm ở người Nhật khỏe mạnh nhưng hay thấy ở những người bị viêm đốt sống cứng khớp. Cũng vậy, DR4 có vẻ là một dấu ấn thông thường đối với bệnh đái tháo đường týp I trong mọi dân tộc đôi khi rõ ràng một đầu ấn HLA chỉ kết hợp với một nhóm nhỏ bên trong một hội chứng. Ví dụ bệnh nhược cơ nặng mà không có u tuyến ức thì kết hợp nhiều hơn với B8, DR3 và sự kết hợp DR2 với bệnh xơ cứng rải rác cũng mạnh ở những bệnh nhân suy sụp nhanh chóng. Cũng kết hợp mạnh mẽ với HLA-DR là hội chứng Goodpasture do có tự mẫn đối với màng đáy tiểu cầu thận, viêm cầu thận tiểu cầu màng tự phát mà cũng là một quá trình tự mẫn có những kháng thể chống kháng nguyên của tiểu cầu và bệnh viêm thận màng do vàng gây ra.

Bảng 63-3. Kháng nguyên HLA và bệnh tật, cho thấy những kháng nguyên kết hợp cao nhất

Bệnh	Kháng nguyên	Nguy cơ Tương đối
BỆNH THẤP		
Viêm đốt sống cứng khớp	B27	8,0
Hội chứng Reiter	B27	37,0
Viêm màng mạch nho trước cấp	B27	10,3
Viêm khớp phản ứng (yersinia, salmonella gonococus)	B27	18,0
Viêm khớp vẩy nến trung tâm	B27	10,7
	Bw38	9,1
Viêm khớp vẩy nến ngoại vi	B27	2,0
	Bw38	6,5
Viêm khớp dạng thấp ở người trẻ	B27	4,5
	DRw8	3,6
Viêm khớpở người trẻ thể ngoài khớp	DR5	5,2
Viêm khớp dạng thấp	Dw4/DR4	6,0
Hội chứng Sjögren	Dw3	9,7
Luput ban đỏ hệ thống	DR3	5,8
Luput ban đỏ hệ thống (hydralazin)	DR4	5,6
BỆNH ĐƯỜNG TIÊU HÓA		
Bệnh đường ruột nhậy với gluen	DR3	21,0
Viêm gan mạn tiến triển	DR3	6,8
Viêm loét đại tràng	B5	3,8
BỆNH MÁU		
Bệnh mô nhiễm sắc tố sắt tự phát	A13	8,2
	B14	26,7
	A3, B14	90,0
Thiếu máu ác tính	DR5	5,4
BỆNH DA		
Viêm da thể herpes	Dw3	15,4
Bệnh vẩy nến thông thường	Cw6	4,8
Bệnh vẩy nến thông thường (Nhật Bản)	Cw6	10,7
Bệnh pemphigus thông thường (Do Thái)	DR4	14,4
	A1O	5,9
	B5	6,3
Bệnh Behçet		
NỘI TIẾT		
Dái tháo đường týp I	DR4	6,4
	DR3	3,3
	DR2	0,2
	BfFI	15,0
Bệnh cường năng tuyến giáp	BW8	3,6
	Dw3	3,7
Bệnh cường năng tuyến giáp (Nhật Bản)	Bw35	3,9
Thiểu năng thượng thận	Dw3	10,5
Viêm tuyến giáp bán cấp (de Quervain)	Bw35	13,7
Viêm tuyến giáp Hashimoto	DR5	3,2
THẦN KINH		
Bệnh nhược cơ nặng	B8	2,7
	DR3	2,5
Bệnh xơ cứng rải rác	DR2	3,9
Bệnh trầm cảm-thao cuồng	Bw16	2,3
Tâm thần phân liệt	A28	2,3
THẬN		
Viêm thận-cầu thận màng tự phát	DR3	12,0
Hội chứng Goodpasture (chống màng cơ bản thận)	DR2	15,9
Bệnh thay đổi tối thiểu (đáp ứng với steroid)	B12	3,5
Bệnh đa nang thận	B5	2,6
Bệnh thận IgA	DR4	4,0
Bệnh thận vàng	DR3	14,0
NHIỄM KHUẨN		
Bệnh phong thể củ (A châu)	B8	6,8
Bệnh bại liệt	Bw16	4,3
Đáp ứng thấp chống cao với vaccin virus	Cw3	12,7
THIỂU NĂNG MIỄN DỊCH		
Thiếu hụt IgA (người cho máu)	DR3	13,0

+ Sự rủi do tương đối:

(% bệnh nhân dương tính với kháng nguyên	*(% đối chứng âm tính) với kháng nguyên*
(% bệnh nhân âm tính với kháng nguyên)	*(% đối chứng dương với kháng nguyên)*

MẤT CÂN BẰNG LIÊN KẾT Mặc dù sự phân bố các alen HLA thay đổi theo chủng tộc và dân tộc, đặc điểm nổi bật nhất của gen học quần thể về kháng nguyên HLA là sự hiện của tình trạng mất cân bằng liên kết giữa một số kháng nguyên của các vị trí A và B, B và C, và B, D và bổ thể. Mất cân bằng liên kết có nghĩa là những kháng nguyên ở những vị trí có liên kết mật thiết hay thấy cùng xuất hiện hơn là dự đoán so với kết hợp tự nhiên. Ví dụ kinh điển về mất cân bằng liên kết có giữa kháng nguyên của vị trí A, HLA-AI, và kháng nguyên của vị trí B, HLA-B8, ở dân chúng người có tổ tiên Tây Âu. Sự trùng hợp AI với B8 đáng lẽ ra bằng tích của tần suất g en từng cái, hay là 0,17 lần 0,11 bằng khoảng 0.02. Tần suất quan sát được của AI với B8 là 0,08, bốn lần hơn, dự kiến, tăng tới 0,06. Cái giá trị sau này được gọi là Δ (delta) và là một cách đo tình trạng mất cân bằng. Người ta cũng đã nhận thấy có nhiều mất cân bằng khác về đơn bội vị trí A và B bao gồm (A3, B7), (A2, B12), (A29, B12), và (A11, Bw35). Hơn nữa, một số nhóm quyết định vùng D cũng có mất cân bằng kết hợp với các kháng nguyên của vị trí B (ví dụ DR3 và B8) cũng như là một số kháng nguyên của vị trí B và vị trí C. Những kháng nguyên HLA được xác định bằng huyết thanh có thể được dùng như là những dấu ấn đối với các gen của nguyên cả một đơn bội bên trong một họ và như là những dấu ấn đối với các g en đặc hiệu bên trong một quần thể, nhưng chỉ là khi có mất cân bằng kết hợp tình trạng mất cân bằng kết hợp là quan trọng vì những kết hợp gen như vậy có thể có mối quan hệ nào đó với chức năng của chúng. Ví dụ những áp lực chọn lọc trong quá trình tiến hóa có thể đã là một yếu tố chủ chốt trong sự sống sót của một số kết hợp g en ở trong một týp đơn bội. Một lý thuyết như vậy có thể cho là, ví dụ, AI và B8, cùng với vùng D nào đó và với những nhóm quyết định khác, đã tạo một thuận lợi chọn lọc trước những dịch như dịch hạch hay đậu mùa. Cũng có thể tiếp sau đó các con cháu của những người sống sót biểu lộ sự nhạy cảm đối với một số bệnh bởi vì phức hợp gen độc nhất của họ có thể đã có một đáp ứng bất thường đối với những yếu tố ngoại cảnh khác. Khó khăn chính đối với giả thuyết ấy là việc thừa nhận rằng sự chọn lọc phải tác động đồng thời lên trên nhiều gen nên mới có cái Δ nhận thấy ấy, dẫu sao việc đòi hỏi những tương tác phức tạp giữa các sản phẩm của nhiều vị trí của phức hợp phù hợp mô chủ yếu chỉ mới bắt đầu được đánh giá, và quá trình chọn lọc tất ép buộc sinh ra nhiều mất cân bằng liên kết. Sự bảo tồn một số týp đơn bội mở rộng đã nói trên cũng ủng hộ cách nhìn đó.

Mặt khác, giả thuyết chọn lọc là không cần thiết để giải thích mất cân bằng liên kết. Khi một quần thể thiếu một số kháng nguyên mà đem lại với một quần thể khác trong đó có một tần suất cao của kháng nguyên ở tình trạng cân bằng, thì một Δ có thể phát triển ở một ít thế. Ví dụ sự tăng giá trị của Δ đối với AI, B8 thấy trong các số dân từ đông sang tây, từ Ấn Độ sang Tây Âu, có thể được giải thích trên cơ sở của sự di trú và hợp nhất. Ở trong những nhóm nhỏ, quan hệ dòng máu, những tác dụng chìm lấp, và tiến triển của gen có thể lý giải cho tình trạng mất cân bằng. Cuối cùng, một số mất cân bằng liên kết có thể xảy ra như là kết quả của hiện tượng bắt chéo ngẫu nhiên trong quá trình giảm phân giao tử bởi vì các đoạn nhiễm sắc thể có thể bị gẫy nhiều hay ít. Trừ phi có áp lực hay hạn chế chọn lọc trong bắt chéo, mất cân bằng liên kết biến mất qua nhiều thế hệ. Một số lớn những kết hợp ngẫu nhiên xảy ra trong toàn bộ phức hợp gen HLA và công việc làm sáng tỏ những lý do về tại sao chúng lại có, có thể cho phép nhìn sâu vào cơ chế nằm bêndưới một số khả năng bị bệnh.

LIÊN KẾT VÀ KẾT HỢP Những bệnh nêu trong bảng 6-2 là những ví dụ về liên kết HLA, ở nơi ấy những điều kiện di truyền được đánh dấu bên trong các gia đình bởi những týp đơn bội HLA thích hợp. Đối với giảm thiểu C2, giảm thiểu 21 hydroxylaza và bệnh nhiễm sắc tố mô tự phát, phương thức di truyền là lặn với những dị hợp tử chỉ có giảm thiểu một phần. Những thiếu sót gen học đó cũng có kết hợp với HLA với ú thừa của một số alen HLA thiểu C2 thường cũng liên kết với HLA-Aw25, B18, BS5, D/DR2, và bệnh mô nhiễm sắc tố sắt tự phát phô bầy cả liên kết và kết hợp mạnh cả với HLA-A3 và B14. Mức độ cao của những mất cân bằng liên kết trong những bệnh có liên kết HLA ấy, có thể là kết

quả từ những biến dị ở một cá thể sáng lập ban đầu đơn độc, và có thể chưa qua hết một quãng thời gian đủ để cái vốn gen góp chung trở lại cân bằng. Theo cách nhìn ấy, các kháng nguyên HLA chỉ đơn giản là những dấu ấn cho gen liên kết. Cách nhìn khác là sự biểu lộ khiếm khuyết có thể đòi hỏi mối tương tác với những alen HLA đặc hiệu. Giả thuyết sau này có thể cần một tỷ suất biến dị cao hơn, với việc biểu lộ gen khiếm khuyết chỉ xảy ra khi liên kết với một số gen HLA nào thôi.

Bệnh Paget và thất điều tủy sống-tiểu não là những tình trạng trội nhiễm sắc thể tự thân liên kết HLA trong những gia đình có nhiều thành viên bị mắc, và bệnh Hogdkin cho thấy một kiểu liên kết HLA lặn về di truyền. Người ta chưa thấy kết hợp HLA nào đối với những bệnh ấy, gợi ý rằng có nhiều thành viên sáng lập với những biến dị trong liên kết với các alen HLA khác nhau.

Sẵn sàng nhận ra liên kết HLA khi những kiểu di truyền lặn hay trội rõ ràng tức là khi tính biểu lộ cao và quá trình, phần lớn nếu không phải là hoàn toàn, được xác định bởi sự khiếm khuyết một gen đơn độc. Trong phần lớn các kết hợp, những dấu ấn HLA tiêu biểu cho những yếu tố nguy cơ bao gồm quá trình hoạt động và diễn biến đáp ứng miễn dịch dưới ảnh hưởng của nhiều gen. Một ví dụ của một bệnh miễn dịch đa gen là bệnh dị dứng vô căn trong đó sự kết hợp với HLA có thể chỉ thấy rõ ràng ở những cá thể mà mức độ do gen điều hòa việc sản xuất IgE thấp (không phải HLA). Một bệnh khác là giảm thiểu IgA (bảng 63-3) có kết hợp với HLA-DR3.

ỨNG DỤNG LÂM SÀNG Giá trị lâm sàng của việc định týp HLA cho chẩn đoán bệnh chỉ hạn chế ở B27 với bệnh viêm đốt sống cứng khớp, trong đó mặc dù có đến 10% dương giả và âm giả. Nghiên cứu HLA cũng có giá trị trong tư vấn di truyền học và trong việc nhận ra bệnh sớm ở những gia đình có bệnh mô nhiễm sắc tố sắt tự phát hay tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh do thiếu năng 21 hydroxylaza steroid, đặc biệt khi có thể định týp HLA trên những tế bào thu được do chọc dò dịch ối. Tính đa dạng cao độ của hệ thống HLA cũng làm cho nó là một phương tiện rất mạnh để xác định bố mẹ và nhiều ứng dụng y pháp khác. Những liên quan trong bệnh như với bệnh đái tháo đường týp I và trong những bệnh khác có thấy kết hợp HLA đòi hỏi nghiên cứu thêm những cấu thành của hệ thống HLA và vai trò của chúng trong bệnh sinh của bệnh.

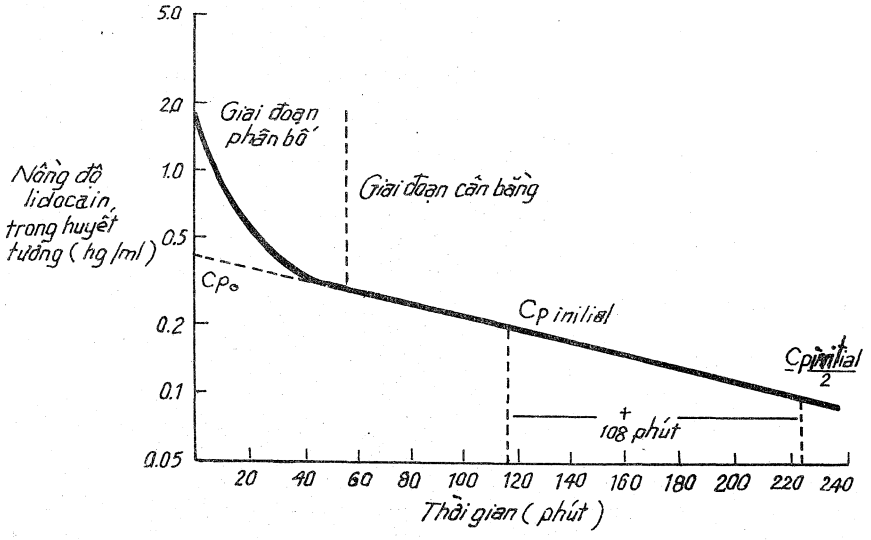
64. CÁC NGUYÊN LÝ CỦA LIỆU PHÁP DÙNG THUỐC

NHỮNG YẾU TỐ ĐỊNH LƯỢNG QUYẾT ĐỊNH TÁC DỤNG CỦA THUỐC

Liệu pháp dùng thuốc an toàn và có hiệu quả đòi hỏi thuốc phải được cung cấp tới các mô mục tiêu với những nồng độ trong phạm vi hẹp đảm bảo có hiệu quả mà không độc. Có thể đạt được nồng độ thuốc tối ưu trong phạm vi chiếc "cửa sổ" điều trị này bằng các chế độ dựa trên cơ sở động học của sự khả dụng của thuốc tới mục tiêu. Chương này đề cập những nguyên lý của thải trừ và phân phối thuốc tạo cơ sở các chế độ dùng thuốc tấn công và duy trì cho một bệnh nhân trung bình và xét tới những trương hợp cá biệt mà sự thải trừ, thuốc bị sút kém đi (thí dụ suy thận). Chương này cũng thảo luận cả vấn đề cơ sở động học để sử dụng một cách tối ưu nồng độ thuốc trong huyết tương.

CÁC NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG SAU MỘT LIỀU DUY NHẤT

Các nồng độ lidocain trong huyết tương sau khi cho thuốc bằng đường tĩnh mạch giảm đi theo hai giai đoạn như được minh họa ở hình 64-1. Sự giảm theo hai giai đoạn đó điển hình cho nhiều thuốc. Ngay sau khi tiêm nhanh, hầu như toàn bộ thuốc nằm trong khoang huyết tương, và nồng độ ban đầu cao trong huyết tương phản ánh sự khu trú của thuốc trong thể tích nhỏ đó. Sau đó thuốc được chuyển sang khoang ngoài mạch, và thời gian này được gọi là *giai đoạn phân bố*. Đối với lidocain giai đoạn phân bố hầu như là hoàn thành trong vòng ba mươi phút; sau đó giảm chậm hơn, được gọi là *giai đoạn*



Hình 64-1. Các nồng độ của lidocain trong huyết tương sau khi cho một liều 50 mg qua đường tĩnh mạch. Thời gian bán hủy 108 phút được tính như thời gian cần thiết để các nồng độ giảm xuống từ bất cứ giá trị nào đó trong giai đoạn cân bằng (Cp initial) tới một nửa của nồng độ đó: Cpo là nồng độ giả thuyết của lidocain trong huyết tương ở thời điểm zerô nếu sự cân bằng đã được hoàn thành tức thì.

cân bằng hoặc *giai đoạn thải trừ*. Trong giai đoạn sau, nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các mô ở trạng thái cân bằng giả.

Giai đoạn phân bố Những sự kiện dược lý học xảy ra trong giai đoạn phân bố phụ thuộc vào nồng độ thuốc nơi nhận có giống nồng độ trong huyết tương hay không. Nếu hai nồng độ giống nhau thì các tác dụng dược lý, dù có lợi hay có hại, có thể lớn một cách bất thường trong thời kỳ đó.

Thí dụ, sau khi cho một liều nhỏ (50mg) lidocain, những tác dụng chống loạn nhịp tim có thể rõ rệt trong giai đoạn phân bố sớm nhưng biên độ khi nồng độ xuống dưới liều tối thiểu có tác dụng, và ngay cả trước khi đạt được sự cân bằng giữa huyết tương và mô rồi.

Do vậy, cần cho những liều duy nhất lớn hơn hoặc cho nhiều lần liều nhỏ để đạt được một tác dụng kéo dài trong giai đoạn cân bằng. Do đặc tính của nồng độ cao của một số thuốc trong giai đoạn phân bố nên phải tránh việc cho một liều tấn công duy nhất qua một đường tĩnh mạch nhằm đạt được mức thuốc có tác dụng điều trị trong giai đoạn cân bằng. Thí dụ cho một liều tấn công phenytoin như một liều tĩnh mạch duy nhất có thể gây ra trụy tim mạch do nồng độ thuốc cao trong giai đoạn phân bố. Nếu cho một liều tấn công phenytoin qua đường tĩnh mạch, thì phải cho thành từng phân đoạn với những khoảng cách đủ cho phép phân bố thực tế của liều trước, trước khi cho tiếp liều sau (thí dụ 100 mg, từ ba đến 5 phút một lần) vì những lý do tương tự, nên liều tấn công của nhiều thuốc mạnh cân bằng nhanh chóng với thụ thể của chúng được chia ra thành các liều phân đoạn khi cho thuốc qua đường tĩnh mạch.

Sau một liều uống thuốc được giải phóng một lượng tương đương vào tuần hoàn toàn thân, những nồng độ thuốc trong huyết tương trong giai đoạn phân bố không tăng lên một cách đột ngột như sau khi cho một liều tiêm tĩnh mạch. Vì thuốc không được hấp thụ tức thì sau khi cho thuốc qua đường miệng và được giải phóng vào tuần hoàn toàn thân chậm hơn nên phần lớn thuốc được phân bố trong thời gian sự hấp thụ được hoàn thành như vậy, procainamid hầu như được hấp thụ hoàn toàn sau khi cho qua đường miệng, có thể cho với liều tấn công duy nhất 750mg mà ít có nguy cơ hạ huyết áp; ngược lại, cho thuốc với liều tấn công qua đường tĩnh mạch có thể thực hiện một cách an toàn hơn bằng cách chia liều ra từng phân đoạn khoảng 100mg cách nhau 5 phút một lần để tránh hạ huyết áp có thể xảy ra trong giai đoạn phân bố nếu toàn bộ liều tấn công được cho vào một lần.

Trái lại, các thuốc khác được phân bố chậm tới vị trí tác dụng trong giai đoạn phân bố. Thí dụ, nồng độ digoxin tại vị trí thụ thể (và tác dụng dược lý của nó) không phản ánh các nồng độ thuốc trong huyết tương trong giai đoạn phân bố. Digoxin được vận chuyển (hoặc gắn) vào các thụ thể tim của nó chậm hơn nhờ một quá trình diễn ra suốt cả giai đoạn phân bố. Cho nên các nồng độ thuốc trong huyết tương hạ thấp trong một giai đoạn phân bố nhiều giờ, trong khi các nồng độ thuốc lại ở vị trí hoạt động và tác dụng dược lý tăng lên. Chỉ vào cuối giai đoạn phân bố khi thuốc đã đạt sự cân bằng với thụ thể rồi, thì nồng độ digoxin trong huyết tương mới phản ánh tác dụng dược lý. Vì lý do đó, phải chờ 6 đến 8 giờ sau giai đoạn phân bố digoxin trong huyết tương mới đạt được nồng độ chỉ dẫn để điều trị.

Giai đoạn cân bằng Sau khi sự phân bố đã tới điểm mà nồng độ thuốc trong huyết tương cân bằng với nồng độ ở các mô ngoài khoang mạch, thì các nồng độ thuốc trong huyết tương và các mô giảm song song với sự thải trừ của thuốc khỏi cơ thể. Vì vậy *giai đoạn cân bằng* đôi khi còn được kể đến như là *giai đoạn thải trừ*.

Da số thuốc được thải trừ như một quá trình bậc nhất. Trong giai đoạn cân bằng, có một đặc điểm của quá trình bậc nhất là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm xuống còn một nửa giá trị ban đầu (thời gian bán hủy của thuốc) vẫn không thay đổi bất kể chọn điểm xuất phát nào của đường diễn biến nồng độ thuốc trong huyết tương để đo. Một đặc điểm khác của quá trình bậc nhất đó là tính chất tuyến tính của biểu đồ nửa logarit (semilogarithmic plot) của các nồng độ trong huyết tương theo thời gian trong giai đoạn cân bằng từ biểu đồ này (hình 64-1) có thể thấy thời gian bán hủy của lidocain là 108 phút.

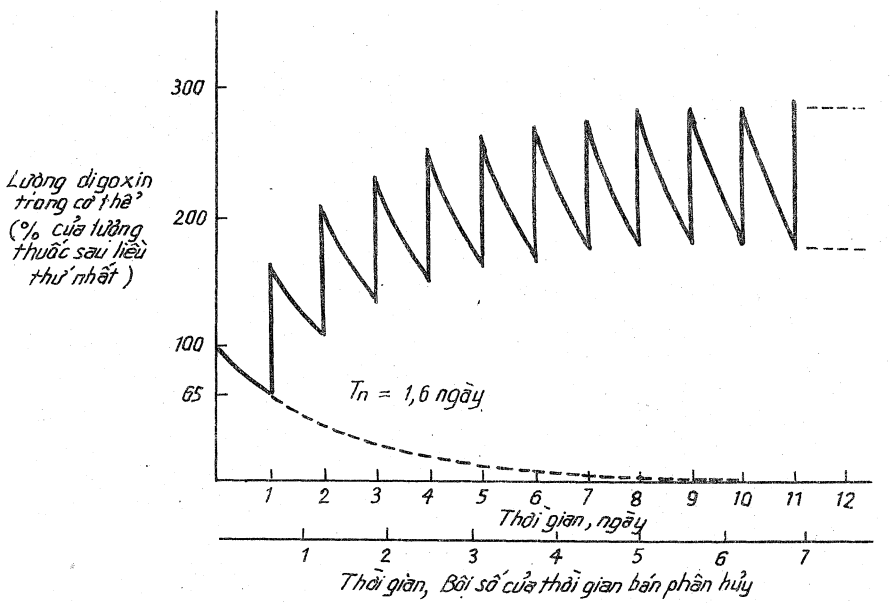
Người ta có thể tính số lượng thuốc đã cho còn lại bao nhiêu trong cơ thể tại bất cứ bội số khoảng thời gian bán hủy vào sau khi cho thuốc.

Số lần thời gian bán hủy	Lượng thuốc còn lại trong cơ thể, %
1	50
2	25
3	12,5
4	6,25
5	3,125

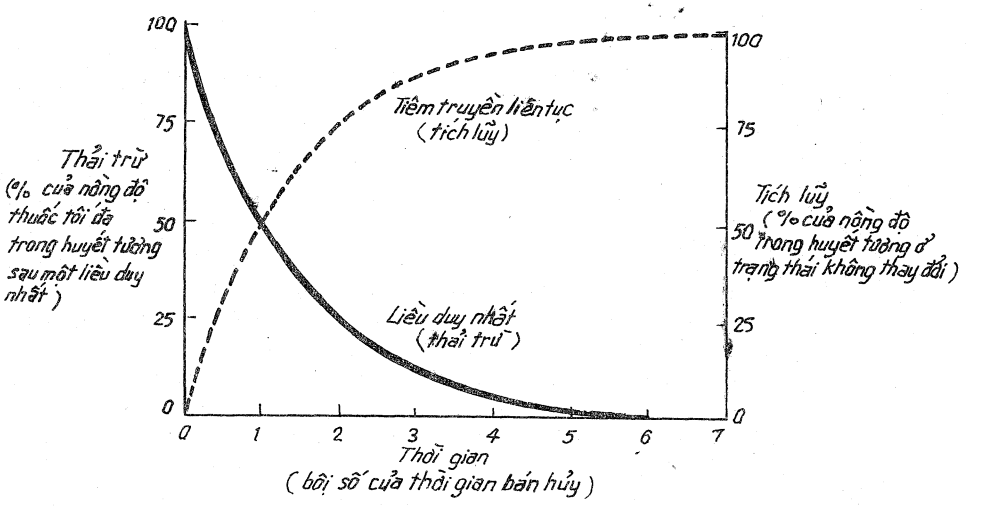
Theo lý thuyết, quá trình thải trừ không bao giờ đạt tới mức hoàn thành đầy đủ. Tuy nhiên, theo quan điểm lâm sàng, sự thải trừ coi như hoàn thành về cơ bản khi nó đã đạt tới 90%. Vì vậy trên thực tế, *một quá trình thải trừ bậc nhất đạt tới sự hoàn thành sau ba tới bốn lần thời gian bán hủy.*

TÍCH LŨY THUỐC - LIỀU TẤN CÔNG VÀ LIỀU DUY TRÌ

Khi cho liều tiếp một thứ thuốc, lượng thuốc trong cơ thể tích lũy nếu sự thải trừ của liều đầu tiên chưa hoàn toàn mà đã cho liều thứ hai và cả lượng thuốc trong cơ thể cũng như tác dụng dược lý của nó tăng cùng với việc cho thuốc liên tục cho tới khi chúng đoạt tới một đoạn bằng của đồ thị. Sự tích lũy của digoxin cho với liều duy trì liên tiếp (không có liều tấn công) được minh họa ở hình 64-2. Vì thời gian bán hủy của digoxin là khoảng 1,6 ngày ở một bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nên 65% digoxin còn lại trong cơ thể vào cuối một ngày. Do vậy, liều thứ hai sẽ nâng lượng digoxin trong cơ thể (và mức trung bình trong huyết tương) lên 65% của lượng thuốc đó được sau liều thứ nhất. Mỗi liều tiếp theo sẽ dẫn tới những lượng lớn hơn trong cơ thể cho tới khi đoạt tới một đoạn bằng. Tại đoạn bằng hoặc *trạng thái không thay đổi* lượng thuốc đưa vào theo đơn vị thời gian bằng mức thải trừ thuốc. Đối với *tất cả* các thuốc với động học bậc nhất, có thể tiên đoán thời gian cần thiết để đạt tới mức trạng thái không thay đổi từ thời gian bán hủy bởi vì sự tích lũy cũng là một quá trình bậc nhất có một bán - thời gian (half - life) giống hệt bán thời gian thải trừ.Vì thế sự tích lũy đạt tới 90% của các mức trạng thái không thay đổi vào cuối của 3 tới 4 thời gian bán hủy. Đối với digoxin, với một thời gian bán hủy là 1,6 ngày (với chức năng thận bình thường) thì sự tích lũy coi như hoàn thành trong 5 ngày.



Hình 64-2. *Tiến trình tích lũy digoxin theo thời gian khi cho một liều duy trì một lần một ngày không có liều tấn công. Chú ý rằng sự tích lũy đạt hơn 90 % vào cuối 4 thời gian bán hủy.*



Hình 64-3 . Tiến trình theothời gian của nồng độ trong huyết tương của một thuốc tiếp theo một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất (đường đậm) so sánh với các mức khi tiêm truyền tĩnh mạch liên tục, (đường gạch nối). Tương quan này áp dụng cho tất cả các thuốc đạt được nhanh chóng sự cân bằng giữa huyết tương và mô tế bào.

Tiêm truyền liên tục thuốc với một tốc độ không đổi cũng dẫn đến một sự tích lũy tăng dần cho tới một trạng thái không thay đổi với một tiến trình thời gian có thể tiên đoán được dựa vào đường biểu diễn thải trừ thuốc đó (hình 64-3).

Khi thời gian cần thiết để đạt các mức trạng thái không thay đổi dài hơn ta chờ đợi thì có thể đạt các mức thuốc trong huyết tương một cách nhanh chóng hơn bằng cách cho một *liều tấn công*. Muốn có liều tấn công phải cho một lượng thuốc để nâng nồng độ trong huyết tương (ở mức cân bằng) tới mức có trong trạng thái không thay đổi. Điều đó có thể hoàn thành bằng cách cho một lượng tấn công như một liều duy nhất, hoặc trong trường hợp các thuốc có chỉ số điều trị thấp (chỉ số điều trị là tỷ số giữa liều độc và liều điều trị), lượng tấn công được cho với những phân đoạn của tổng lượng tấn công. Vì sự tích lũy của procainamid tới 90 % trạng thái không thay đổi bằng tiêm truyền đòi hỏi khoảng 10 giờ (thời gian bán hủy là 3 h) nên hầu như luôn luôn cần có một chế độ cho thuốc tấn công. Tuy nhiên lượng thuốc tấn công cần thiết để loại trừ loạn nhịp tim thay đổi tùy theo từng cá nhân từ 300 tới 1000 mg và việc tiêm tĩnh mạch nhanh một *liều tấn công trung bình* sẽ gây ra hạ huyết áp trong giai đoạn phân bố ở một số bệnh nhân. Do vậy, liều tấn công tiêm tĩnh mạch của procainamid được cho từng phân đoạn (thí dụ 100mg mỗi lần, cách nhau 5 phút) cho tới khi khống chế được loạn nhịp tim hoặc những tác dụng có hại như sẽ chỉ ra rằng không nên tiếp tục cho thuốc nữa. Chia liều tấn công thành những phân đoạn là thích hợp với đa số thuốc có một chỉ số điều trị thấp. Điều này cho phép xác định tốt hơn lượng thuốc tấn công cho từng cá nhân, và giảm các tác dụng có hại tới mức tối thiểu.

Mức độ liều tấn công cần thiết để đạt các mức huyết tương ở trạng thái không thay đổi có thể xác định từ phân đoạn thuốc được thải trừ trong khoảng cách giữa hai lần cho thuốc và từ liều duy trì (trong trường hợp cho thuốc có ngắt quãng). Thí dụ, nếu phân đoạn digoxin được thải trừ hằng ngày là 35 phần trăm và liều duy trì dự kiến là 0,25 mg hàng ngày, thì liều tấn công cần thiết để đạt các mức trạng thái không thay đổi là 100/35 lần liều duy trì hoặc khoảng 0,75 mg. Vậy:

$$\text{Liều tấn công} = \frac{100}{\text{\% thuốc thải trừ trong khoảng cách giữa hai lần cho thuốc}} \times \text{liều duy trì}$$

phân đoạn thuốc được thải trừ trong bất cứ khoảng cách nào giữa hai lần cho thuốc đều có thể xá định dựa vào một biểu đồ nửa logarit, trong đó tổng lượng trong cơ thể vào thời điểm zerô được ghi là 100% và phân đoạn còn vào cuối 1 thời gian bán hủy là 50%(*). Ngược lại nếu biết liều tấn công thì có thể tính được liều duy trì theo cách tương tự *phân đoạn thải trừ (được mô tả trong phần sau) và t là khoảng cách thời gian sau khi cho thuốc.*

Bất kể liều tấn công là bao nhiêu, *sau khi liệu pháp duy trì đã thực hiện 3 đến 4 lần trong thời gian bán hủy, thì lượng thuốc trong cơ thể sẽ được xác định bởi liều duy trì.* Tính độc lập của các nồng độ trong huyết tương ở trạng thái không thay đổi từ liều tấn công được minh họa ở hình 64-3, hình này chỉ ra sự thải trừ hầu như được hoàn toàn của bất cứ thuốc nào sau từ 3 đến 4 lần thời gian bán hủy.

NHỮNG YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH CÁC NỒNG ĐỘ TRONG HUYẾT TƯƠNG TRONG GIAI ĐOẠN CÂN BẰNG

Một yếu tố quyết định quan trọng của nồng độ thuốc trong huyết tương trong giai đoạn cân bằng sau một liều duy nhất là chừng mực mà thuốc đó được phân bố ngoài khoang huyết tương. Thí dụ, sự phân bố của một liều 3 mg một đại phân tử bị giới hạn trong một thể tích huyết tương là 3 lít. Tuy nhiên, nếu một thuốc khác được phân bố mà 90 % của thuốc lại rời khỏi khoang huyết tương, thì chỉ có 0,3 mg sẽ tồn tại trong thể tích 3 lít huyết tương, và nồng độ sẽ chỉ còn là 0,1 mg trong một lít. Mức độ phân bố ngoài mạch ở trạng thái cân bằng có thể được biểu diễn bằng *thể tích phân bố biểu kiến*, hoặc V_d. V_d biểu diễn mối quan hệ giữa lượng thuốc trong cơ thể và nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái cân bằng:

$$V_d = \frac{\text{lượng thuốc trong cơ thể}}{\text{nồng độ trong huyết tương}}$$

Lượng thuốc trong cơ thể được thể hiện bằng khối lượng (thí dụ miligam) và nồng độ huyết tương được thể hiện bằng khối lượng trên thể tích (thí dụ miligam, trong một lít). Do đó V_d là một thể tích giả thiết mà trong đó một lượng thuốc sẽ được phân bố nếu nồng độ của nó trong toàn bộ thể tích vẫn giống như trong huyết tương. Mặc dù nó không phải là một thể tích thật, song đó lại là một khái niệm quan trọng bởi vì nó xác định phân bố của toàn bộ thuốc trong huyết tương và do đó phân bố cơ thể có tại cơ quan thải trừ. Có thể có được một sự tính toán gần đúng trong giai đoạn cân bằng cách ước tính nồng độ của thuốc trong huyết tương ở thời điểm zêrô (C_{po}) bằng cách ngoại suy trở lại biểu đồ giai đoạn cân bằng tới thời điểm zêrô như minh họa tại hình 64-1. Rồi sau khi tiêm tĩnh mạch khi lượng trong cơ thể ở thời điểm zêrô là liều dùng, chúng ta có:

$$V_d = \frac{\text{liều dùng}}{C_{po}}$$

Đối với việc cho đại phân tử như nêu ở trên, C_{po} được 1 mg trong một lít sau một liều 3 mg cho thấy một V_d là thể tích thật, là thể tích huyết tương. Tuy nhiên, đó là ngoại lệ bởi vì V_d của đa số thuốc lớn hơn thể tích huyết tương; nhiều thuốc bị các tế bào lấy đi nhiều đến nỗi nồng độ ở tế bào cao hơn nồng độ ở huyết tương. Đối với những thuốc đó, V_d giả thiết thì lớn, thậm chí lớn hơn thể tích của nước trong cơ thể. Thí dụ, hình 64-1 chỉ ra rằng C_{po} thu được bằng ngoại suy sau khi cho 50 mg lidocain là 0,42 mg trong một lít tạo ra một V_d 119 lít.

Vì sự thải trừ được thực hiện phần lớn bởi thận và gan thì sẽ có lợi nếu xem xét sự thải trừ của thuốc phù hợp với khái niệm *độ thanh thải*. Thí dụ, trong thận, bất kể mức độ thuốc là bao nhiêu được lấy ra được xác định bởi sự lọc, sự bài tiết hay sự tái hấp thụ, kết quả thực là một sự giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khi nó qua cơ quan. Mức độ giảm của thuốc được thể hiện bằng *tỷ số chiết ra (extraction ratio), hoặc E, nó không thay đổi chừng nào sự thải trừ bậc nhất vẫn xảy ra*

$$E = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$

trong đó Ca = nồng độ huyết tương động mạch

Cv = nồng độ huyết tương tĩnh mạch

Nếu sự chiết ra hoàn toàn, E = 1, nếu lưu lượng huyết tương là toàn phần tới thận là Q (ml/phút), thì tổng thể tích của huyết tương từ đó thuốc được

---

* *Cách lựa chọn khác là phân đoạn thuốc bị mất khỏi cơ thể trong một khoảng cách giữa hai lần cho thuốc có thể tính được không theo biểu đồ nhờ phương pháp sau: Phân đoạn thuốc mất khỏi cơ thể = 1 - e^{-kt}. Các giá trị của e^{-kt} có thể lấy được từ một bảng các hàm số mũ tự nhiên hoặc bằng máy tính, trong đó k (=0,693/t1/2) là hằng số.*

lấy ra hoàn toàn là một đơn vị thời gian (thanh thải khỏi cơ thể, Cl) được xác định là

$$Cl_{thận} = QE$$

Nếu tỷ lệ chiết ra lớn, như trong trường hợp rút aminohippurat khỏi thận hoặc rút propanolol khỏi gan, thì độ thanh thải là một hàm số của lưu lượng máu qua gan(*).

Thanh thải khỏi cơ thể là tổng của thanh thải khỏi tất cả các cơ quan thải trừ và là số đo tốt nhất hiệu quả của các cơ chế thải trừ. Nếu thuốc được lấy ra cả bằng thận lẫn bằng gan, thì

$$Cl = Cl_{thận} + Cl_{gan}$$

do đó, nếu penicillin vừa được thải trừ bằng thanh thải thận (340ml/phút) và thanh thải gan (36ml/phút) ở một cá nhân bình thường, thì độ thanh thải toàn bộ sẽ là giảm đi còn một nửa, và thanh thải toàn bộ là 376 ml/phút. Nếu thanh thải thận giảm đi còn một nửa thì thanh thải toàn bộ sẽ là 170 + 36 hoặc 306 ml/phút. Trong vô niệu, độ thanh thải toàn bộ bằng độ thanh thải gan.

Chỉ có thuốc trong khoang mạch là có thể được thanh thải trong mỗi lần qua một cơ quan mà thôi. Để tránh tìm hiểu rõ tác dụng của một độ thanh thải nhất định bởi một hoặc nhiều cơ quan hơn trên tốc độ loại trừ một thuốc khỏi cơ thể thì độ thanh thải phải liên quan tới thể tích của các "dương lượng huyết tương" cần được thanh thải, có nghĩa là thể tích phân bố. Nếu thể tích phân bố là 10.000 ml và độ thanh thải là 1000ml/phút, thì một phần mười của thuốc trong cơ thể được thải trừ trong một phút. Phân bố này, Cl/V4 được biết như là *hằng số thải trừ phân bố* (fractioral elimination constant) và được gọi là K

$$K = \frac{Cl}{Vd}$$

Nếu phân số K là phần lớn tổng lượng thuốc trong cơ thể, tốc độ thật của sự thải trừ ở bất kể thời gian nào có thể xác định được:

Tốc độ thải trừ = K x lượng trong cơ thể = ClC_p

Đây là phương trình tổng quát cho tất cả các quá trình bậc nhất và thể hiện tốc độ tỷ lệ thuận với số lượng giảm dần trong một quá trình bậc nhất.

Vì thời gian bán hủy là sự biểu hiện thời gian của quá trình bậc nhất theo luật số mũ, thời gian bán hủy (t1/2) có thể liên quan tới K như sau:

$$t1/2 = \frac{0{,}693}{K}$$

vì $$K = \frac{Cl}{Vd}$$

cho nên $$t\ 1/2 = \frac{0.693\ Vd}{Cl}$$

như đã cho thấy ở phần nói về liều dùng của thuốc trong suy thận, mối quan hệ tuyến tính của K với độ thanh thải creatinin khiến K là một thông số có ích, dựa vào đó để ước tính những sự thay đổi trong thải trừ thuốc với sự giảm độ thanh thải creatinin trong suy thận, thời gian bán hủy không liên quan một cách tuyến tính với độ thanh thải.

Mối quan hệ quan trọng

$$t1/2 = \frac{0.693\ Vd}{Cl}$$

biểu thị rõ ràng ảnh hưởng của cả độ thanh thải lẫn thể tích phân bố đối với thời gian bán hủy. Vì vậy, thời gian bán hủy ngắn lại khi phenobarbital tác dụng đến các enzym chịu trách nhiệm về thanh thải ở gan của một thuốc, và thời gian bán hủy được kéo dài ra khi mật độ thanh hải thuốc ở thận bị giảm đi trong suy thận. Cũng như vậy, thời gian bán hủy, của một số thuốc bị rút ngắn lại khi thể tích phân bố của chúng bị giảm đi. Nếu, như trong trường hợp suy tim, thể tích phân bố bị giảm đi, cùng một lúc khi độ thanh thải bị giảm có thể có ít thay đổi trong thời gian bán hủy của thuốc để phản ánh độ thanh thải bị biến đổi, nhưng các nồng độ trong huyết tương sẽ tăng lên như trường hợp của lidocain. Khi điều trị bệnh nhân sau khi dùng thuốc quá liều, các tác dụng của thẩm tích máu trên sự thải trừ của một thuốc phụ thuộc thể tích phân bố của nó. Khi thể tích phân bố lớn, như với các thuốc chống trầm cảm ba vòng (V_d của desipramin bằng hơn 2000 lít) thì sự loại trừ thuốc, dù với một máy thẩm tích cũng có độ thanh thải cao, tiến hành chậm.

Mức độ thuốc gắn vào protein huyết tương cũng xác định phần được rút ra bởi (các) cơ quan thải

---

*. *Khi thuốc tồn tại dưới dạng các thành phần đã hình thành của máu thì việc tính toán, sự chiết ra và thanh thải khỏi máu sẽ có ý nghĩa hơn về mặt sinh lý học so với thanh thải khỏi huyết tương.*

trừ. Giảm gắn thì thay đổi rõ rệt tỷ lệ rút ra, tuy nhiên chỉ khi thải trừ giới hạn vào thuốc không gắn (tự do) trong huyết tương. Mức độ mà gắn ảnh hưởng đến thải trừ phụ thuộc ái tính tương đối của sự gắn vào huyết tương chống lại ái lực của thuốc đối với quá trình rút ra. Ái lực cao của hệ thống vận chuyển anion của ống thận được gắn và không được gắn và quá trình hữu hiệu mà gan lấy propanolol đã rút được hầu hết chất thuốc được gắn cao độ này ra khỏi máu.

TRẠNG THÁI CÂN BẰNG

Khi tiêm truyền liên tiếp một thuốc, tốc độ tiêm truyền bằng tốc độ thải trừ ở trạng thái cân bằng. Như vậy:

Tốc độ tiêm truyền = Cp x Cl
(lượng/đơn vị thời gian) (lượng/thể tích) (thể tích/đơn vị thời gian)

khi các đơn vị về lượng, thể tích và thời gian không thay đổi.

Vậy, nếu biết độ thanh thải (Cl), ta có thể tính được tốc độ tiêm truyền để đạt một nồng độ nhất định thuốc trong huyết tương. Sự ước tính độ thanh thải thuốc được thảo luận trong phần nói về bệnh thận.

Khi liều thuốc cho ngắt quãng thay vì tiêm truyền, thì mối liên quan kể trên giữa nồng độ trong huyết tương với liều cho vào mỗi khoảng cách (giữa hai lần dùng thuốc) có thể thể hiện như sau:

Liều = CP_{av} x Cl x khoảng cách giữa các liều

Nồng độ huyết tương trung bình (Cp_{ac}) ngụ ý, như đã thấy ở hình 64-2, rằng các nồng độ có thể cao hơn hoặc thấp hơn trung bình trong khoảng cách. Khi thuốc cho qua đường miệng, thì chỉ một phần đoạn (F) của liều cho có thể tới được tuần hoàn toàn thân. Độ *khả dụng sinh học* (bioavailability) này có thể phản ánh một dạng bào chế mà công thức được xây dựng tồi, không tan rã hoặc tan trong các dịch của đường tiêu hóa. Những tiêu chuẩn điều chỉnh đã giảm hậu quả của trở ngại này. Các tương tác giữa các thuốc cũng có thể làm giảm hấp thụ sau khi cho thuốc qua đường miệng. Độ khả dụng sinh học cũng có thể giảm đi do chuyển hóa thuốc trong đường tiêu hóa và/ hoặc ở gan trong quá trình hấp thụ, gọi là *tác dụng đi qua lần đầu* . Đây là một vấn đề đặc biệt đối với thuốc được các cơ quan này rút ra một cách rộng rãi, và thường có một tính biến thiên đáng kể giữa các bệnh nhân. Lidocain dùng để phòng chống loạn nhịp tim không cho qua đường miệng vì lý do tác dụng đi qua lần đầu. Những thuốc tiêm bắp cũng có thể có độ khả dụng sinh học thấp. Thí dụ phenytoin. Một đáp ứng không lường trước của thuốc có thể dẫn đến việc xem xét mức khả dụng sinh học như một yếu tố khả dĩ. Việc tính toán một chế độ liều lượng cần được điều chỉnh theo tính khả dụng sinh học.

$$\text{Liều uống} = \frac{Cpav \times Cl \times \text{khoảng cách giữa hai lần dùng thuốc}}{F}$$

THẢI TRỪ THUỐC KHÔNG PHẢI BẬC NHẤT

Sự thải trừ của một số thuốc như phenytoin, salicylat, và theophyllin không theo động học bậc nhất khi các lượng thuốc nằm trong phạm vi điều trị. Đối với những thuốc này, mức thanh thải thay đổi khi *những* các nồng độ trong cơ thể tụt xuống trong khi thải trừ hoặc sau khi có thay đổi liều lượng. Hình mẫu thải trừ này được coi như *phụ thuộc liều lượng*. Vì vậy thời gian để nồng độ xuống còn một nửa trở nên ngắn hơn nếu nồng độ trong huyết tương giảm thời gian còn một nửa này không phải là thời gian bán hủy thực sự, bởi vì thuật ngữ thời gian *bán hủy* áp dụng cho động học cấp một và là một hằng số. Sự thải trì của phenytoin phụ thuộc vào liều lượng, và khi có nồng độ rất cao (trong phạm vi độc) thì thời gian còn một nửa có thể dài hơn 72h, còn khi nồng độ trong huyết tương giảm thì độ thanh thải tăng và nồng độ trong huyết tương sẽ còn một nửa sau từ 20h giờ đến 30 giờ. Khi một thuốc được thải trừ theo động học cấp một thì nồng độ trong huyết tương ở trạng thái không thay đổi liên quan trực tiếp tới số lượng của liều duy trì và nếu tăng liều gấp đôi sẽ dẫn tới tăng mức trạng thái không thay đổi trong huyết tương. Tuy nhiên, đối với thuốc có động học phụ thuộc liều lượng, thì tăng liều có thể kèm theo tăng không tương ứng nồng độ trong huyết tương. Vì vậy, nếu liều hàng ngày của phenytoin được tăng từ 300 tới 400 mg, các nồng độ trong huyết tương sẽ cũng hơn 33 phần trăm. Người ta không thể dự báo được khoảng tăng đó bởi vì có sự biến thiên giữa các bệnh nhân trong khoảng đó mà độ thanh thải lệch khỏi sự biến thiên cấp một. Các salicylat cũng được thải trừ theo động học phụ thuộc *vào* liều lượng ở các nồng độ huyết tương cao, nên ở trẻ em cần đặc biệt thận trọng khi cho liều cao. Sự chuyển hóa ethanol cũng phụ thuộc liều lượng với ý nghĩa rõ rệt. Các cơ chế liên quan động

học phụ thuộc liều lượng có thể bao gồm sự bão hòa của bước hạn chế tốc độ hoặc một sự ức chế trở lại của enzym hạn chế tới độ của một sản phẩm của phản ứng.

CÁ NHÂN HÓA LIỆU PHÁP DÙNG THUỐC

Thừa nhận các yếu tố thay đổi tác dụng của thuốc là điều cốt yếu đối với liệu pháp, nó mang lại lợi ích tối ưu và nguy cơ tối thiểu cho từng bệnh nhân.

SỰ THAY ĐỔI LIỀU LƯỢNG THUỐC TRONG BỆNH THẬN

Khi sự bài tiết qua đường tiểu tiện là con đường thải trừ quan trọng, thì suy thận dẫn đến tăng độ thanh thải của thuốc và vì thế làm chậm lại sự loại bỏ thuốc khỏi cơ thể, khiến việc dùng liều thông thường dẫn tới một sự tích lũy lớn hơn và khả năng nhiễm độc tăng hơn. Trong các trường hợp này mục tiêu là thay đổi chương trình liều dùng sao cho nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương của bệnh nhân bị suy thận vẫn như vậy và trạng thái không thay đổi đạt được sau một khoảng cách thời gian tương tự nếu so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Điều này đặc biệt thích hợp với những thuốc có thời gian bán hủy dài và chỉ số điều trị hẹp (thí dụ digoxin)

Có một cách tiếp cận là tính *phân số của liều bình thường* cần cho với khoảng cách cho thuốc thông thường. Phân số này có thể được xác định, hoặc dựa vào độ thanh thải của thuốc (Cl) hoặc hằng số tốc độ phân số (K) dựa trên thực tế là cả độ thanh thải thận lẫn K đều tỷ lệ thuận với độ thanh thải của cracatinin (Cl_{cr}), độ thanh thải creatinin được xác định tốt nhất bằng cách trực tiếp. Tuy nhiên, creatinin huyết thanh (C_{cr}) có thể được dùng để ước tính giá trị của phương trình sau đây, có thể áp dụng cho nam giới:

$$Clcr = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng (Kg)}}{72 \times Ccr\ (\text{mg/dl})}\ (\text{ml/phút})$$

Đối với phụ nữ, trị số này cần giảm đi 85 phần trăm trị số ước tính bởi phương trình này. Cách tiếp cận này để ước tính Cl_{cr} không áp dụng được trong suy thận nặng (C_{cr} > 5 mg/dl) hoặc khi chức năng thận thay đổi nhanh chóng.

Cách tiếp cận bằng độ thanh thảiTính liều thuốc sẽ chính xác nhất nếu dựa vào độ thanh thải của thuốc. Từ các dữ liệu về độ thanh thải của một thuốc, liều dùng trong suy thận (liều ri) có thể được tính như sau:

$$\text{Liều ri} = \text{liều} \times \frac{Clri}{Cl}$$

trong đó ri = suy thận

Cl = độ thanh thải khỏi toàn thân với chức năng thận bình thường

Clri = độ thanh thải khỏi toàn thân có suy thận

Liều = liều duy trì với chức năng thận bình thường ($Clcr \approx 100$ ml/phút)

Độ thanh thải bình thường và độ thanh thải trong suy thận có thể tính được bằng cách dùng các dữ liệu trong bảng 64-1 trong các phương trình sau:

CL = Cl thận + Cl không phải thận

$$Clri = Cl\ \text{thận} \times \frac{Clcr\ \text{đo được}}{100\ \text{ml/phút}} + Cl\ \text{bình thường}$$

Các giá trị $Cl_{thận}$ trong bảng 64-1 là các giá trị tìm thấy với Cl_{cr} = 100 ml/phút và độ thanh thải thận của thuốc trong suy thận được tính bằng cách nhân $Cl_{thận}$ với tỷ lệ, Cl_{cr} đo được (bằng mililit trong một phút) cho 100 ml/ phút.

Đối với gentamycin, với một $Cl_{thận}$ 78 ml/phút và $Cl_{không\ phải\ thận}$ 3 ml/phút, Cl = 81 ml/phút. Do đó, với Cl_{cr} 12 ml/phút, Cl_{ri} = 78 x (12/100) +3 = 12,4 ml/phút. Nếu liều của gentamycin dùng cho một nhiễm khuẩn nhất định phải là 1,5 mg/kg cho 8 giờ khi chức năng thận bình thường, thì:

$$\text{Liều ri} = \frac{1,5\ \text{mg/kg}}{8^{\text{h}}} \times \frac{12,4\ \text{ml/phút}}{81\ \text{ml/phút}} = \frac{0,23\ \text{mg/kg}}{8^{\text{h}}}$$

Ở bệnh nhân có suy thận, phép tính này cho một nồng độ huyết tương trung bình trong khi xác định liều lượng giống nồng độ huyết tương trung bình với chức năng thận bình thường; Tuy nhiên những sự biến thiên giữa các đỉnh cao và điểm lõm sẽ ít rõ rệt hơn.

Trong một số trường hợp cá biệt, có thể cần thiết phải tính một liều sẽ giữ một mức huyết tương ở trạng thái ổn định. Cách tiếp cận này thích hợp nhất đối với việc tiêm truyền tĩnh mạch liên tiếp mà 100 phần trăm của liều được đưa vào tuần hoàn toàn thân. Khi độ thanh thải của một thuốc ở một bệnh nhân bị suy thận được tính toán như trên, thì

Liều ri (lượng/đơn vị thời gian) = Clri (thể tích/đơn vị thời gian) x Cp (lượng/thể tích)

trong đó các số hạn thời gian, số lượng và thể tích đồng đều nhau.

Nếu một nồng độ trong huyết tương của carbenicillin 100μg/ml là mục tiêu điều trị ở một bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 25 ml/phút, thì tốc độ tiêm truyền được tính như sau: Bộ thanh thải của carbenicillin là

$$Clri = 68 \times \frac{25}{100} + 10 = 27 \text{ ml/phút}$$

Do đó, carbenicillin nên được tiêm truyền với tốc độ 2700μg/phút.

Trong trường hợp phương pháp tính liều dựa trên nồng độ huyết tương mong muốn được áp dụng cho một liệu pháp liều từng hồi thì cần đặc biệt chú ý tới sự thể là việc tính toán được dựa vào một nồng độ huyết tương *trung bình* và các nồng độ huyết tương đỉnh điểm sẽ cao hơn. Thêm vào đó nếu một thuốc dùng qua đường miệng không được hấp thụ hoàn toàn thì liều tính được phải đem chia với phân số (F) tới được tuần hoàn toàn thân (xem "trạng thái không đổi" ở trên).

Cách tiếp cận bằng hằng số tốc độ phân đoạn (k)

Đối với nhiều thuốc, không sẵn có các dữ liệu về độ thanh thải trong suy thận. Trong các trường hợp đó phân số của liều bình thường cần thiết cho một bệnh nhân suy thận có thể ước tính từ tỷ lệ của hằng số tốc độ phân số đối với sự thải trừ cơ thể trong suy thận (K_{ri}) với hằng số tốc độ phân số của chức năng thận bình thường (K). Cách tiếp cận này đòi hỏi thừa nhận rằng sự phân bố của thuốc (V_d) không bị ảnh hưởng bởi bệnh thận. Cách tiếp cận này tương tự như cách được sử dụng đối với dữ liệu độ thanh thải

$$\text{Liều ri} = \text{liều} \times \frac{Kri}{K}$$

Vì tỷ lệ K_{ri}/K là phân số của liều thông thường được dùng trong một mức độ suy thận nào đó, nên nó được gọi là *phân số của liều* và có thể ước tính từ thông tin trong bảng 64-2 và toán đồ (hình 64-4). Bảng 64-2 cho phân số của liều thường dùng của một thuốc cần thiết ở độ thanh thải creatinin bằng số không (phần số của liều không). Toán đồ trình bày phân số của liều như một hàm số tuyến tính của độ thanh thải.

Để tính phân số của liều ri, phân số của liều không thu được từ bảng 64-2, được đánh dấu trên tung độ trái và được nối liền bằng một đường thẳng tới gốc phải phía trên của toán đồ. Con đường này mô tả phân số của liều trên một phạm vi các độ thanh thải creatinin được đo (ở hoành độ dưới) với đường phân số của liều này là một tọa độ với phân số của liều (trên tung độ trái) tương ứng với độ thanh thải creatinin cụ thể đó. Ví dụ, nếu một bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 20 ml/phút cần penicillin G cho một nhiễm khuẩn, lẽ ra được điều trị với 10 triệu đơn vị mỗi ngày ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, thì một liều thích hợp sẽ là 2,8 triệu đơn vị mỗi ngày. Liều này được ước tính bằng cách đánh dấu trên đồ thị phân số liều lượng o đối với penicillin G (0,1) trên tung độ bên trái và nối nó với đầu góc phải của toán đồ (hình 64-4) trên đường phân số của liều lượng đối với penicillin G, tọa độ cho một độ thanh thải creatinin 20 ml/phút tương ứng trên tung độ trái với một phân số của liều là 0,28. Vậy, liều dùng là 0,28 x 10 triệu đơn vị mỗi ngày.

Bảng 64-1. Độ thanh thải của thuốc

Thuốc	Độ thanh thải ở thận * ml/phút	Độ thanh thải không ở thận ml/phút
Ampicillin +	340	12
Carbenicillin	68	10
Digoxin †	110	36
Gentamicin	78	3
Kanamycin	60	0
penicillin G ‡	340	36

** Các độ thanh thải "bình thường" ở thận là các độ thanh thải gắn liền với một độ thanh thải của creatinin 100 ml/phút.*

† Phân số digoxin được hấp thụ sau một liều qua đường miệng (F) là xấp xỉ 0,75 và F đối với ampicillin là 0,5

‡ Một microgam penicillin G = 1,6 đơn vị

Bảng 64-2. Phân số ước tính của liều thông dụng của thuốc cần cho một bệnh nhân có độ thanh thải creatinin số không (phân số của liều 0) và tốc độ thải trừ toàn bộ trung bình cho một bệnh nhân có chức năng thận bình thường (K)

Thuốc	Liều	K.cho mỗi giờ
KHÁNG SINH		
Amikacin	0,01	0,4
Amoxicillin	0,15	0,7
Ampicillin	0,1	0,6
Carbenicillin	0,1	0,6
cephalexin	0,04	0,7
Cephaloridin	0,08	0,4
Cephalothin	0,02	1,4
Cephazolin	0,06	0,35
Chhloramphemicol	0,8	0,3
Clindamycin	0,8	0,2
Cloxacillin	0,25	1,2
Colistimethate	0,3	0,2
Dicloxacillin	0,5	1,2
Doxycyclin	0,8	0,03
Erythromicin	0.7	0,5
Gentamycin	0,02	0,3
Isoniazid		
Các chất khử hoạt tính nhanh	0,8	0,5
Các chất khử hoạt tính chậm	0,5	0,25
Kanamycin	0,03	0,35
Lincomycin	0,4	0,15
Methicillin	0,12	1,4
Minocyclin	0,9	0,06
Nafcillin	0,4	1,2
Oxacillin	0,25	1.4
Oxytetracyclin	0,2	0,08
Penicillin G	0,1	1,4
PolymyxinB	0,12	0,15
Rifampin	1,0	0,25
Streptomycin	0,04	o,25
Sulfadiazin	0,45	0,7
Sulfamethoxazole	0,85	0,07
Tetracyclin	0,12	0,08
Tobramycin	0,02	0,35
Tricarcillin	0,1	0,6
Trimetroprim	0,45	0,06
Vancomycin	0,03	0,12
CÁC THUỐC LINH TINH		
Clorpropamid	0,4	0,02
Lidocain	0,9	0,4
Sulfinpyrazon	0,55	0,3
CÁC GLUCOZID TRỢ TIM		
		K. cho mười ngày
Digitoxin	0,7	0,1
Digoxin	0,3	0,45

LIỀU TẤN CÔNG Ngoài việc điều chỉnh liều duy trì trong suy thận, cũng cần phải quan tâm đến liều tấn công. Vì liều này được tính toán để nâng nồng độ thuốc trong huyết tương lên, hoặc cụ thể hơn, lượng thuốc trong cơ thể nhanh chóng lên mức một trạng thái không thay đổi, không cần thiết phải thay đổi liều tấn công thông thường, nếu thường dùng liều đó. Sự thải trừ của liều thuốc đủ nhanh cho nên thời gian cần thiết để đạt trạng thái không thay đổi, không có ý nghĩa và thông thường không cần đến liều tấn công. Mặt khác, trong trường hợp suy thận mà thời gian bán hủy có thể kéo dài không thể chấp nhận được. Trong trường hợp này, có thể tính toán một liều tấn công, như đã mô tả trong đoạn "tích lũy thuốc" ở trên, đối với một thuốc được cho theo cách ngắt quãng. Đối với thuốc tiêm truyền, liều tấn công có thể ước tính (khi tất cả các đơn vị đều phù hợp)

$$\text{liều tấn công ri} = \frac{\text{Tốc độ tiêm truyền ri}}{\text{Kri}}$$

Các vấn đề đại cương để xác định liều trong suy thận vì có những sự khác nhau trong thể tích phân bố và tốc độ chuyển hóa nên việc tính liều thuốc trong suy thận phải được coi như là những ước tính có giá trị để phòng việc dùng những liều quá lớn hoặc không phù hợp với những đa số bệnh nhân. Tuy nhiên *các liều duy trì là chính xác nhất khi những dữ liệu về nồng độ thuốc trong huyết tương được sử dụng để điều chỉnh được liều dùng khi cần thiết.*

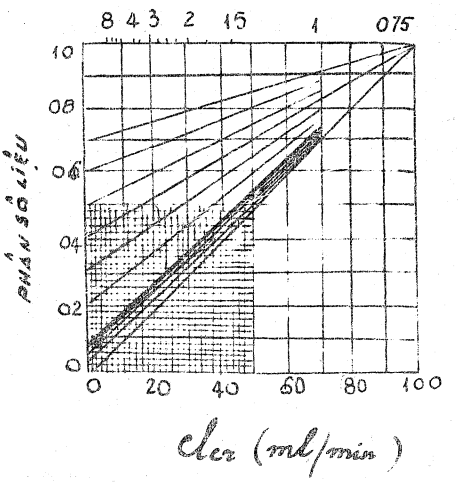
Trong tất cả các phép tính ở trên, người ta giả thiết

rằng sự thanh thản không do thận và K không thuộc thận không đổi trong suy thận. Trên thực tế, khi suy tim đi kèm suy thận, sự thanh thải chuyển hóa cho nhiều thuốc bị giảm đi. Vì vậy, khi một thuốc có chỉ số điều trị hẹp, như digoxin, được sử dụng trong suy tim, thì việc giảm trị số thanh thải không do thận (hoặc K)đi còn một nửa là một thái độ thận trọng thích đáng.

Các sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính hoặc độc tính cũng có thể tích lũy trong suy thận. Thí dụ, meperidin được thanh thải phần lớn bởi chuyển hóa, và nồng độ của nó trong huyết tương ít bị ảnh hưởng bởi suy thận. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương của một trong những sản phẩm chuyển hóa của nó là normeperidin, tăng lên khi thải trừ nó qua thận giảm là vì normeperidin có hoạt tính gây co giật mạnh hơn meperidin, nên sự tích lũy của nó ở bệnh nhân suy thận có lẽ là nguyên nhân các dấu hiệu kích thích hệ thần kinh trung ương như dễ cáu kỉnh, co giật, và cơ động kinh vì dùng nhiều liều meperidin cho bệnh nhân suy thận.

Sản phẩm chuyển hóa của procainamid là N-acetylprocainamid, có tác dụng trên tim giống như tác dụng của chất sinh ra nó. Vì N-acetylprocainamid hầu như hoàn toàn được thải trừ qua thận, nên nồng độ của nó tăng lên trong suy thận. Vì vậy khả năng gây độc của pocainamid trong suy thận không thể đánh giá được bằng cách chỉ đo có nồng độ của pocainamid trong huyết tương không thôi.

Hình 64-4. Toán đồ để ước tính phân số liều (K_{ri}/K) ở bệnh nhân suy thận. Cách áp dụng toán đồ được mô tả trong bài.



BỆNH GAN

Trái với việc giảm thanh thải qua thận của thuốc có thể dự đoán trước nếu mức lọc qua cầu thận giảm, không thể tiên đoán tác dụng của bệnh gan trên sự biến hóa sinh học của thuốc tại gan (chương 243). Đúng hơn, trong viêm gan và xơ gan những sự thay đổi có thể đi từ suy yếu tới tăng sự thanh thải thuốc. Ngay cả trong bệnh tế bào gan tiến triển mức suy giảm thanh thải thuốc chỉ khoảng từ ba tới bốn năm lần. Tuy nhiên, phạm vi của những thay đổi đó, không thể đoán trước bằng các thí nghiệm thông thường về chức năng gan được. Do đó, ngay cả khi nghi vấn rằng sự thải trừ thuốc bị suy giảm trong bệnh gan cũng không có cơ sở định lượng để căn cứ vào đó mà điều chỉnh liều lượng thuốc ngoài đánh giá đáp ứng lâm sàng, và nồng độ của thuốc trong huyết tương. Việc nối tắt tĩnh mạch cửa - chủ tạo ra một tình huống đặc biệt bởi vì lưu lượng máu thực tế qua gan bị giảm. Tình huống này có tác dụng lớn nhất trên những thuốc thông thường có một tỷ lệ thải trừ lớn qua gan, do đó độ thanh thải của chúng phụ thuộc nhiều vào lưu lượng máu; vì vậy độ thanh thải của những thuốc như vậy (thí dụ propanolol và lidocain) bị giảm rõ rệt bởi nối tắt tĩnh mạch cửa-chủ. Ngoài ra, phân số liều thuốc uống tới hệ thống tuần hoàn toàn thân được tăng lên, bởi vì thuốc được rẽ tắt quanh gan trong quá trình hấp thụ, tránh bị chuyển hóa lần đầu khi qua cơ quan đó (thí dụ: meperidin, pentazocin).

THIỂU NĂNG TUẦN HOÀN - SUY TIM VÀ SỐC

Trong các điều kiện lượng giảm tưới máu các mô có sự tái phân bố cung lượng tim để bảo vệ tim và não, không có lợi cho các mô khác (chương 29). Kết quả là, thuốc được phân bố thành một khối lượng phân bố nhỏ hơn, những nồng độ thuốc cao hơn có ở trong huyết tương và các mô tiếp xúc với những nồng độ cao đó. Nếu não hoặc tim đều nhạy cảm với thuốc, thì sẽ xảy ra biến dổi trong đáp ứng.

Hơn nữa, tình trạng tưới máu giảm đi ở thận và gan có thể ảnh hưởng xấu trực tiếp hay gián tiếp tới sự thanh thải thuốc bởi các cơ quan đó. Do vậy, trong suy tim xung huyết nặng, trong sốc chảy máu, và trong sốc do tim, sự đáp ứng với liều thông thường của thuốc có thể quá mức, và có thể cần phải thay đổi liều lượng. Thí dụ, độ thanh thải của lidocain bị giảm đi khoảng 50 phần trăm trong suy tim và những nồng độ trong huyết tương có tác dụng điều

trị đã đạt được với những nồng độ tiêm truyền chỉ khoảng một nửa liều thông thường cần thiết. Trong suy tim còn giảm có ý nghĩa khối lượng phân bố lidocain dẫn tới nhu cầu chỉ cần một liều tấn công nhỏ hơn. Người ta nghĩ rằng những tình huống đó cũng xảy ra với procainamid, theophyllin, và có thể cả quinidin nữa. Tiếc rằng không có các yếu tố báo trước những loại biến đổi dược động học đó. Do vậy liều tấn công phải mang tính chất bảo tồn, và biện pháp liên tục phải được theo dõi chặt chẽ, tiếp theo các dấu hiệu lâm sàng nhiễm độc và các nồng độ thuốc trong huyết tương.

NHỮNG THAY ĐỔI DO BỆNH TRONG VIỆC GẮN THUỐC Ở HUYẾT TƯƠNG

Nhiều thuốc lưu hành trong huyết tương một phần được gắn vào các protein huyết tương. Bởi vì chỉ có thuốc không bị gắn hoặc thuốc ở dạng tự do mới có thể phân bố được tới vị trí của tác dụng dược lý nên sự đáp ứng điều trị có thể liên quan tới nồng độ thuốc tự do hơn là nồng độ của toàn bộ thuốc lưu hành. Trong đa số trường hợp, mức độ gắn khá hằng định trong suốt phạm vi nồng độ điều trị thành thử sai số có ý nghĩa không do liệu pháp cá nhân trên cơ sở các nồng độ thuốc toàn bộ trong huyết tương gây ra. Tuy nhiên, những trạng thái như thiếu albumin trong máu, bệnh gan và bệnh thận có thể giảm mức độ gắn thuốc, đặc biệt thuốc acid và trung tính, với bất cứ nồng độ nào của toàn bộ thuốc trong huyết tương, cũng có một nồng độ lớn hơn thuốc tự do và nguy cơ tăng đáp ứng và độc tính. Những điều kiện khác như nhồi máu cơ tim, phẫu thuật, bệnh ung thư, viêm khớp dạng thấp và bỏng dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của giai đoạn cấp tính, glycoprotein alpha$_1$ - acid phản ứng có một tác dụng đối lập với các thuốc ba zơ gắn vào đại phân tử này. Những thuốc mà những sự thay đổi như vậy là quan trọng đều là những thuốc thông thường được gắn nhiều trong huyết tương (90%) bởi vì một biến đổi nhỏ trong phạm vi gắn cũng đủ gây ra một thay đổi lớn về khối lượng thuốc ở dạng không gắn. Những hậu quả những thay đổi trong sự gắn đó, đặc biệt đối với những nồng độ thuốc toàn bộ , phụ thuộc hoặc độ thanh thải hoặc phân bố, thì đều phụ thuộc vào lượng thuốc không gắn hay toàn bộ thuốc. Đối với nhiều thuốc, sự thải trừ và phân bố bị hạn chế nhiều vào phân đoạn không gắn, và do đó nếu giảm gắn sẽ dẫn đến tăng độ thanh thải và phân bố thuốc. Ý nghĩa tương đối của những thay đổi đó là ở chỗ gây ra tác dụng thực làm thời gian bán hủy ngắn lại. Việc sửa đổi thích hợp trong trong chế độ cho thuốc trong điều kiện gắn thuốc giảm thật đơn giản, chỉ cần cho liều thông thường hàng ngày nhưng với những liều chia nhỏ và những khoảng cách gần nhau hơn. Sự cá thể hóa liệu pháp sau có thể dựa vào hoặc là đáp ứng lâm sàng, hoặc là nồng độ trong huyết tương của thuốc không gắn. Điều cốt yếu là không độc chuẩn bị bệnh nhân trong phạm vi điều trị thông thường đối với nồng độ của *toàn bộ* thuốc trong huyết tương vì điều đó sẽ dẫn đến đáp ứng quá mức và độc tính.

Trong trường hợp thuốc gắn vào alpha 1 - acid glycoprotein, thì tăng mức độ gắn do bệnh sẽ có tác dụng ngược lại là giảm độ thanh thải và phân bố thuốc. Cho nên, tốc độ tiêm truyền lidocain không thay đổi để khống chế loạn nhịp tim sau nhồi máu cơ tim sẽ gây tích lũy thuốc. Tuy vậy, độ thanh thải của thuốc không gắn và có hoạt tính dược lý thì chủ yếu là không thay đổi. Một lần nữa, điều quan trọng là bệnh nhân không được định lượng trên cơ sở nồng độ thuốc toàn bộ trong huyết tương, bởi bì như vậy sẽ đi kèm với những nồng độ dưới mức có tác dụng điều trị của thuốc không gắn.

CÁC TƯƠNG TÁC GIỮA CÁC THUỐC

Tác dụng của một số thuốc có thể thay đổi đáng kể do việc dùng đồng thời một số thuốc khác. Những tương tác như vậy có thể phá hủy ý đồ điều trị bằng cách tạo ra tác dụng quá mức (với tác dụng có hại) hoặc giảm tác dụng của một thuốc, khiến nó trở nên không có tác dụng nữa. Những tương tác thuốc phải được xem xét trong chẩn đoán phân biệt các đáp ứng không mong đợi của thuốc và thừa nhận rằng bệnh nhân thường đến với thầy thuốc với một di sản thuốc có được qua những lần điều trị trước. Một lịch sử chi tiết về thuốc sẽ giảm tới mức tối thiểu những yếu tố không được biết trong môi trường điều trị, điều này cần bao gồm việc xem xét các thuốc bệnh nhân đã dùng, và gọi điện thoại cho dược sĩ để xác định những đơn thuốc, nếu cần.

Có hai loại tương tác chính giữa các thuốc, *những tương tác dược động học* từ sự biến đổi trong việc cung cấp thuốc tới vị trí tác dụng của chúng. Nhưng *tương tác dược lực học* là những tương tác trong đó tính đáp ứng của các cơ quan hoặc hệ thống mục tiêu bị thay đổi bởi những tác nhân khác.

Một chú dẫn những tương tác thuốc được thảo luận

trong chương này đã được cung cấp ở Bảng 64-3. Trong đó bao gồm các tương tác đã được kiểm tra có ý nghĩa ở bệnh nhân và một số nhỏ nguy cơ có thể có mà sự nhận thức cần được rút ra từ các dữ liệu thực nghiệm hoặc các bệnh án gợi ý chúng có khả năng xảy ra.

1. NHỮNG TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC LÀM GIẢM SỰ PHÂN TÍCH THUỐC

A. Hấp thụ thuốc qua đường tiêu hóa bị thay đổi

Cholestyramin, một nhựa trao đổi ion thyroxin, triiodothyronin và các glucozid cường tim với một ái lực khá cao đủ làm thay đổi sự hấp thụ của chúng từ đường tiêu hóa. Nhựa này có lẽ còn can thiệp vào sự hấp thụ của các thuốc khác, và điều an toàn nhất là không cho nhựa này trong vòng 2 giờ khi cho thuốc khác. Các ion nhôm, có trong các thuốc chống acid tạo nên các chất chelat với các tetracyclin, do đó cản trở sự hấp thụ của những thuốc đó. Tương tự các ion sắt 2 cũng ức chế sự hấp thụ tetracyclin. Những hỗn dịch treo kaolin-pectin gắn digoxin, và nếu những thuốc này được cho đồng thời, thì sự hấp thụ digoxin bị giảm đi khoảng một nửa. Tuy nhiên, khi cho kaolin-pectin 2 giờ sau digoxin, thì không có tác dụng đối với hấp thụ digoxin. Ketoconazol là một bazơ yếu chỉ tan hết trong môi trường pH acid. Vì vậy các chất đối kháng histamin-2 như cimetidin, bằng cách trung hòa pH của dạ dày, làm thay đổi sự hòa tan và sau đó là sự hấp thụ của ketoconazol. Cho uống aminosalicylat sẽ ảnh hưởng tới sự hấp thu của rifampin theo một cơ chế không được biết.

Hấp thụ giảm sẽ dẫn đến giảm tổng lượng thuốc hấp thụ, với diện tích giảm dưới đường biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương, đỉnh điểm trong huyết tương giảm và giảm các nồng độ ở giai đoạn nồng độ ổn định của thuốc liên quan.

Bảng 64-3. Bảng tra cứu tương tác của thuốc

Thuốc	Phần của chương mô tả tương tác
Acetohexamid	IIB
Allopurinol	IIA
p-Aminosalicylat	IA
Amiodaron	IIC
Amphetamin	IC
Những thuốc chống trầm cảm ba vòng) (desipramin, nortriptylin, imipramin, doxepin, protriptylin, amitriptylin)	IC
Aspirin	IIB, III
Azathioprin	IIA
Barbiturat (các loại)	IB
Bethanidin	IC
Carbamazepin	IB
Cloramphenicol	IIA
Clorpromazin	IC
Cholestyramin	IA
Cimetidin	IA, IIA, IIB
Clofibrat	IIA
Clonidin	IC
Cyclosporin	IB
Dexamethason	IB
Dicumarol	IIA, IIB
Digitoxin	IA, IB, IC
Digoxin	IA, IIC
Disulfiram	IIA
Ephedrin	IC
Ethanol	IIA
Guanethidin	IC
Indomethacin	III
Isoniazid	IIA
Kaolin-pectin	IA
Ketoconazol	IA
Lidocain	IIA
6- Mercaptopurin	IIA
Methadon	IB
Methotrexat	IIB
Metronidazol	IB, IIA
Metyrapon	IB
Nifedipin	IIA
Các thuốc chống viêm không steroid	III
Các steroid uống thụ thai	IB
Phenobarbital	IB
Phenylbutazon	IIA, IIB
Phenytoin (diphenylhydantoin)	IB, IA
Pyroxicam	III
Kali	III
Prednison	IB
Probenicid	IIB
Procainamid	IIB
Propanolol	III
Quinidin	IB, IIA, IIC
Ranitidin	IA, IIA
Rifampin	IA, IB
Salicylat	IIB
Spironolacton	III
Tetracyclin	IA
Các thuốc lợi tiểu thiazid	III
Tolbutamid	IIA
Triamteren	III
Verapamil	IIC
Warfarin	IB, IIA, III

B. Sự khởi phát các enzym gan chuyển hóa thuốc Khi thải trừ thuốc chủ yếu do chuyển hóa thì gia tăng tốc độ chuyển hóa sẽ làm giảm tính khả dụng của nó tới các vị trí tác dụng. Chuyển hóa của đa số thuộc xảy ra chủ yếu ở gan, vì lý do khối lượng của gan lớn, lưu lượng máu lớn và tập trung nhiều enzym chuyển hóa thuốc. Bước khởi đầu chuyển hóa của nhiều thuốc được thực hiện bởi một nhóm isoenzym có chức năng kép trong lưới nối bào tương. Những hệ thống enzym chứa cytochrom P_{450} đó oxy-hóa phân tử bằng một loạt các phản ứng khác nhau kể cả các phản ứng hydroxyl hóa nhân thơm, N-demetyl hóa, O-demetyl hóa và acid hóa. Sản phẩm của các phản ứng này thường phân cực hơn (và dễ được thận thải trừ hơn).

Sinh tổng hợp của một số isoenzym oxydaza nhiều chức năng được đạt dưới sự kiểm soát ở tầm sao chép và thành phần dung lượng của chúng trong gan có thể khởi phát được một số thuốc gây cảm ứng. Phenobarbital là nguyên nhân của các tác nhân gây cảm ứng, và tất cả các barbiturat dùng trong lâm sàng đều sử dụng các isoenzym oxydaza nhiều chức năng. Cảm ứng với phenobarbital có thể diễn ra với những liều nhỏ tới 60mg mỗi ngày. Các oxydaza nhiều chức năng cũng có thể bị cảm ứng bởi rifampin, carbamazepin, phenytoin, và glutethimid, do tiếp xúc nghề nghiệp với các thuốc trừ sâu có clo như DDT, và uống rượu kinh niên.

Phenobarbital và các chất khởi phát khác làm giảm nồng độ của nhiều thuốc, kể cả warfarin, digitoxin, quinidin, cyclosporin, dexamethason, prednisolon (sản phẩm chuyển hóa có tác dụng của prednison) các steroid chống thụ thai, methadon, metronidazol, và metyrapon. Tất cả các tương tác này đều có ý nghĩa lâm sàng rõ rệt. Đối với các thuốc chống đông loại cumarin, bệnh nhân có nguy cơ lớn khi đã đạt được mức chống đông thích hợp trong khi thuốc cumarin được cho cùng với một tác nhân khởi phát. Nếu sau đó thôi không cho chất khởi phát nữa, thí dụ, sau khi xuất viện, thì nồng độ đó trong huyết tương của chất chống đông cumarin sẽ tăng vì hiệu ứng khởi phát không còn, dẫn tới tác dụng chống đông quá mức. Người ta đã cho thấy rằng các barbiturat làm giảm nồng độ trong huyết tương của phenytoin ở một số bệnh nhân, nhưng tác dụng lâm sàng của các nồng độ phenytoin bị giảm có lẽ được đối lại bởi các tác dụng chống co giật của phenobarbital.

Có một sự biến thiên đáng kể giữa các cá nhân về mức độ mà sự chuyển hóa thuốc có thể được khởi phát. Ở một số bệnh nhân, phenobarbital dẫn đến sự gia tăng rõ rệt tốc độ chuyển hóa thuốc trong khi đó lại thấy khởi phát ít ở những người khác.

Ngoài việc khởi phát một số isoenzym oxydaza nhiều chức năng, phenobarbital còn có những tác dụng khác trên chức năng thận. Nó tăng lưu lượng máu ở gan, lưu lượng mật và sự vận chuyển các anion hữu cơ của tế bào gan. Sự kiên kết của thuốc và bilirubin cũng có thể được tăng cường bởi tác nhân khởi phát.

C. Ức chế sự tiếp nhận hoặc gắn của tế bào

Các thuốc chống tăng huyết áp loại guanidinium, guanethidin và bethanidin, được vận chuyển tới nơi tác dụng của chúng trong các nơron tiết adrenalin nhờ một hệ thống vận chuyển qua màng, cần đến năng lượng, đối với các tế bào đơn nhân amin nguồn gốc sinh học. Mặc dù chức năng sinh lí của hệ thống vận chuyển là tái tiếp nhận adrenalin, chất dẫn truyền thần kinh tiết adrenalin còn vận chuyển một loạt các bazơ có vòng thay thế, kể cả guanethidin và bethanidin vào nơron tiết adrenalin đối lại một gradien nồng độ. Các chất ức chế tiếp nhận norepinephrin cản trở sự tiếp nhận các thuốc chống tăng huyết áp loại guanidinium vào các nơron tiết adrenalin và bằng cách ấy ngăn chặn tác dụng dược lí của chúng. Các thuốc chống trầm cảm ba vòng là những chất ức chế mạnh sự tiếp nhận norepinephrin.

Vì vậy, cùng cho một lúc các thuốc chống trầm cảm ba vòng bao gồm desipramin, protriptylin, nortriptylin và amitryptilin thì hầu như sẽ phá hủy hoàn toàn các tác dụng chống tăng huyết áp của các guanethidin và bethanidin. Mặc dù chúng là các chất ức chế tiếp nhận norepinephrin kém mạnh hơn, song doxepin và chlopromazin nếu cho với liều lớn 100mg mỗi ngày sẽ tạo ra một sự đối kháng có liên quan tới liều lượng, chống lại tác dụng của các thuốc chống tăng huyết áp loại guanidinium. Ở bệnh nhân tăng huyết áp nặng, sự mất khả năng khống chế huyết áp do các tương tác thuốc kể trên có thể dẫn tới đột quỵ và tăng huyết áp ác tính.

Amphetamin cũng kháng lại tác dụng chống tăng huyết áp của guanethidin bằng cách đẩy nó khỏi vị trí tác dụng của nó trong nơron tiết adrenalin (chương 196). Ephedrin, một thành phần trong nhiều phối

hợp thuốc dùng trong bệnh hen cũng kháng lại tác dụng của guanethidin, có lẽ bằng cả ức chế tiếp nhận lẫn đẩy khỏi nơron.

Tác dụng chống tăng huyết áp của clonidin bị đối kháng lại một phần bởi các chất chống trầm cảm ba vòng. Clonidin hạ huyết áp bằng cách làm giảm dòng giao cảm từ các trung tâm điều hòa huyết áp trong não sau (chương 196). Tác dụng chống tăng huyết áp trung tâm này bị đối kháng bởi các thuốc chống trầm cảm ba vòng.

II. CÁC TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC LÀM TĂNG HẤP THỤ THUỐC

A. Ức chế chuyển hóa thuốc Nếu dạng hoạt động của một thuốc được thanh thải phần lớn do biến hóa sinh học thì sự ức chế chuyển hoá của nó sẽ dẫn đến làm giảm độ thanh thải, thời gian bán hủy kéo dài, và tích lũy thuốc trong liệu pháp duy trì. Sự tích lũy quá nhiều do chuyển hóa bị ức chế có thể dẫn đến tác dụng có hại đáng kể.

Cimetidin là một chất ức chế mạnh chuyển hóa warfarin, quinidin, infedipin, lidocain, theophyllin, phenytoin, và propanolol. Những phản ứng có hại, trong số đó có nhiều phản ứng nghiêm trọng, đã là kết quả của việc cho những đó kết hợp với cimetidin. Cimetidin là một chất ức chế các oxydaza nhiều chức năng mạnh hơn ranitidin, còn ranitidin lại mạnh hơn với tư cách là một chất đối kháng histamin-2. Do đó, ranitidin khi cho với liều 150mg hai lần mỗi ngày sẽ không ức chế chuyển hóa oxy-hóa của đa số các thuốc; khi quan sát thấy sự thải trừ thuốc đã bị giảm, thì các tác dụng của ranitidin đã kém tác dụng của cimetidin và không có hậu quả dược động học đáng kể. Tuy nhiên, những liều ranitidin cao hơn 150mg có thể gây ức chế mạnh hơn quá trình oxy hóa thuốc.

Chuyển hóa của phenytoin cũng bị ức chế bởi một số thuốc khác. Clofibrat, phenylbutazon, chloramphenicol, dicumarol và isoniazid có thể nâng các nồng độ trạng thái thay đổi trong huyết tương của phenytoin lên gấp hơn hai lần. Sự chuyển hóa bị suy yếu đi của tolbutamid với hạ đường huyết nặng đã là kết quả của việc cùng cho một lúc clofibrat, phenylbutazon, và cloramphenicol. Chống đông máu quá mức bằng warfarin, có thể cho ta kết quả của ức chế sự chuyển hóa chất này bởi disulfiram, metronidazol, hoặc phenylbutazon, hoặc do uống ethanol. Warfarin được cho dưới dạng hỗn hợp triệt quang và đồng phân S(-) của nó về phương diện chống đông máu mạnh gấp 5 lần đồng phân R(+). Phenylbutazon ức chế một cách có chọn lọc chuyển hóa của đồng phân S(-) và chỉ khi đồng phân này được xem xét một cách riêng biệt thì mới biểu lộ được sự chuyển hóa của nó bị giảm đáng kể bởi phenytoin.

Azathioprin dễ dàng chuyển trong cơ thể thành một sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính là 6 -mercaptopurin bản thân chất này lại được oxy hóa bởi xanthin oxydaza thành acid 6 - thiouric. Khi allopurinol, một chất cứ chế mạnh của xanthir oxydaza được cho đồng thời với những liều chuẩn azathioprin hoặc 6 - mercaptopurin, thì có thể gây độc nguy hại đến tính mạng (hủy tủy xương)

B. Ức chế thải trừ qua thận Một số thuốc được thải trừ bởi các hệ thống vận chuyển ống thận đối với các anion hữu cơ. Sự ức chế hệ thống vận chuyển ống này có thể gây ra tích lũy quá mức một thuốc. Phenylbutazon, probenecid, các salicylat, và dicumarol cạnh tranh nhau trong việc ức chế hệ thống vận chuyển này. Thí dụ salicylat giảm độ thanh thải qua thận của methotrexat. Sự bài tiết qua ống thận tham gia một cách đáng kể vào sự thải trừ penicillin, mà sự thải trừ này có thể bị ức chế bởi probenecid.

Sự ức chế của hệ thống vận chuyển cation qua ống bởi cimetidin làm trở ngại thanh thải qua thận của procainamid và của sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính của nó là N-acetylprocainamid.

C. Ức chế thanh thải do nhiều cơ chế Những nồng độ digoxin và digitoxin trong huyết tương được nâng cao bởi quinidin, phần lớn do ức chế thải trừ qua thận và một phần còn do thanh thải không thuộc thận nữa. Có thể tăng rối loạn nhịp tim khi quinidin đem cho kết hợp với một glucozid tim. Amiodaron và nerapramid cũng tăng nồng độ của digoxin trong huyết tương.

III. NHỮNG TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ NHỮNG TƯƠNG TÁC KHÁC GIỮA CÁC THUỐC

Những tương tác có ích về mặt điều trị xảy ra, trong đó tác dụng phối hợp của hai thuốc lớn hơn tác dụng của một trong hai thuốc dùng riêng.

Những sự phối hợp thuốc có lợi đó đã được mô tả trong những phần chuyên về điều trị trong sách này, và những điều tiếp theo đây hướng vào những tương tác gây nên những tác dụng không mong

muốn. Hai thuốc có thể tác dụng trên những thành phần riêng rẽ của một quá trình chung và tạo ra những tác dụng lớn hơn từng thành phần riêng một. Thí dụ, những liều nhỏ aspirin (dưới 1g mỗi ngày) không làm thay đổi một cách đáng kể thời gian prothombin ở những bệnh nhân đang được điều trị bằng warfarin.

Tuy nhiên, nếu thêm aspirin cho những bệnh nhân được chống đông máu bằng warfarin sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu vì aspirin ức chế sự ngưng kết tiểu cầu. Vì vậy sự kết hợp các chức năng bị suy yếu của tiểu cầu và của hệ thống tạo cục đông máu sẽ làm tăng khả năng có biến chứng chảy máu ở bệnh nhân được điều trị bằng warfarin.

Indonethcin, piroxicam, và có lẽ các thuốc chống viêm không phải steroid khác đối kháng với các tác dụng chống tăng huyết áp của các chất chẹn thụ thể tiết adrenalin, các thuốc lợi tiểu, các chất ức chế enzym chuyển hóa và các thuốc khác. Tăng huyết áp là hậu quả có thể từ không đáng kể tới nghiêm trọng. Tuy nhiên, aspirin và sundilac không nâng huyết áp lên ở bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị. Việc cho kali bổ sung dẫn tới tăng kali huyết thường xuyên hơn và nặng hơn khi sự thải trừ kali bị giảm do việc điều trị đồng thời với spironolacton hoặc triamteren

NHỮNG TÁC DỤNG THAY ĐỔI CỦA THUỐC DO KHÁC BIỆT VỀ DI TRUYỀN TRONG CHUYỂN HÓA CỦA CHÚNG

ACETYL-HÓA Isoniazid, hydralazin, procainamid và một số thuốc khác được chuyển hóa bằng acetyl-hóa một nhóm hydrazin hoặc amin. Phản ứng này được xúc tác bởi N-acetyl transferaza, một enzym trong dung dịch bào tương của gan, chuyển một nhóm acetyl từ acetyl coenzym A sang thuốc. Những cá nhân khác nhau rõ rệt ở tốc độ thuốc bị acetyl-hóa; và có một sự phân bố quần thể thành hai loại: loại "người acetyl-hóa nhanh" và loại "người acetyl-hóa chậm". Tốc độ acetyl-hóa được đặt dưới sự kiểm soát di truyền học. Acetyl-hóa nhanh là một nét trội của nhiễm sắc thể thường.

Các đáp ứng với liệu pháp hydralazin phụ thuộc kiểu hiện acetyl-hóa. Tác dụng hạ huyết áp của hydralazin lớn hơn ở những bệnh nhân acetyl-hóa thuốc chậm, và hội chứng giống luput ban đỏ do hydralazin gây ra hầu như tuyệt đối ở những người có acetyl-hóa chậm. Cho nên có thể có ích nếu biết được kiểu hiện acetyl-hóa để dự báo đối với bệnh nhân tăng huyết áp nào sẽ có lợi nếu tăng liều hydralazin lên trên 200mg một ngày là liều có thể dùng một cách an toàn cho quảng đại mọi người.

Kiểu hiện acetyl-hóa có thể xác định được bằng cách đo tỷ lệ dapson hoặc sulfamethazin acetyl-hóa và không acetyl-hóa trong huyết tương hoặc nước tiểu acetyl-hóa đó. Tỷ lệ tế bào đơn nhânacetyl dapson so với dapson trong huyết tương 6 giờ sau khi cho dapson thấp hơn 0,35 đối với những người acetyl-hóa chậm và lớn hơn 0,35 đối với những người acetyl-hóa nhanh. 6 giờ sau khi cho sulfamethazin, dưới 25 phần trăm thuốc trong huyết tương ở dạng acetyl-hóa ở những người acetyl-hóa chậm (đối với những người acetyl-hóa nhanh, hơn 25 phần trăm); trong lượng nước tiểu thu được trong khoảng từ 5 đến 6 giờ sau khi cho thuốc có dưới 70 phần trăm thuốc ở dạng acetyl-hóa ở những người acetyl-hóa chậm (đối với những người acetyl-hóa nhanh là hơn 70 phần trăm).

CHUYỂN HÓA BỞI CÁC OXYDAZA NHIỀU CHỨC NĂNG

Ở những cá nhân khỏe mạnh không dùng thuốc gì khác, thì yếu tố quyết định của tỷ lệ chuyển hóa các thuốc bởi các oxydaza có nhiều chức năng mang tính chất di truyền.

Mô lưới nội tương gan chứa một loạt các isoenzym cytochrom P_{450} cùng họ, với những đặc tính khác nhau cho từng chất. Nhiều thuốc chịu sự chuyển hóa oxy-hóa không chỉ do một isoenzym duy nhất, và những nồng độ ở trạng thái không thay đổi của những thuốc đó trong huyết tương là một hàm số của tổng của các hoạt động của những enzym đó và các enzym chuyển hóa khác. Khi một thuốc được chuyển hóa qua nhiều con đường, các hoạt động xúc tác của các enzym tham gia được điều hòa bởi một số gen, sao cho tần số của các tốc độ thanh thải và các nồng độ ở trạng thái không thay đổi của thuốc có xu hướng phân bố không đều trong phạm vi một quần thể. Phạm vi tác dụng có thể thay đổi đáng kể (gấp 10 lần hoặc hơn) giữa những cá nhân khác nhau, như trong trường hợp của chlorpromazin, và không có cách sự đoán trước tốc độ.

Đối với một số con đường chuyển hóa, hoạt động phân bố theo hai cách gợi ý có sự kiểm doát bởi một gen duy nhất, và người ta đã xác định có một số tính đa hình. Kết quả là thường có hai quần thể

kiểu hiện như trong trường hợp với N-acetyl-hóa (xem ở trên). Phần lớn quần thể là có khả năng chuyển hóa rộng (extencive pretabolizer - EM), và một nhóm ít hơn thuộc kiểu hiện chuyển hóa yếu (poor metabolizer - PM) có một khả năng hạn chế hoặc không có khả năng chuyển hóa thuốc. Ví dụ, khoảng từ 8 đến 10 phần trăm người da trắng không có khả năng tạo ra sản phẩm chuyển hóa 4-hydroxy của thuốc debrisoquin dùng để làm test, và tình trạng này được thừa kế theo kiểu nhiễm sắc thể thường lặn.

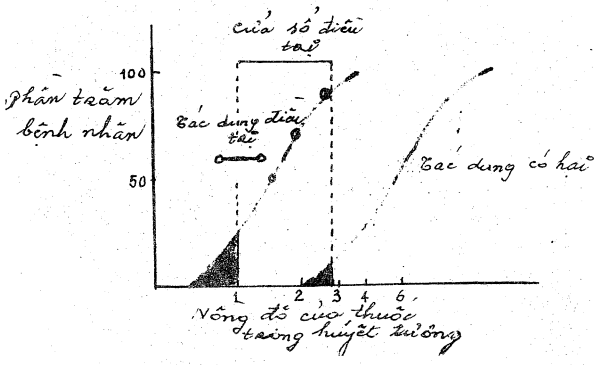
Điều quan trọng là isoenzym cytochrom P_{450} được giả định là cũng tham gia vào sự sự biến đổi sinh học, vì vậy, có nét khác biệt với debrisoquin. Một hoàn cảnh tương tự xảy ra với các tính đa dạng oxy hóa khác là đặc tính của chuyển hóa tolbutamid, mephenytoin, và nifedipin. Hoàn cảnh lại còn phức tạp thêm do những sự khác biệt giữa các sắc tốc trong tần số của các tính đa hình. Thí dụ, sự hydroxyl-hóa kém của mephenytoin chỉ có ở 3 đến 5 phần trăm người da trắng, nhưng tỷ lệ ở người gốc Nhật Bản là khoảng 20 phần trăm, cũng như vậy, tần số của kiểu hiện PM đối với hydroxyl-hóa debrisoquin tỏ ra giảm khi ta đi từ các nhóm quần thể phương Tây (8 đến 10 phần trăm) sang phương Đông (0 đến 1 phần trăm).

Tính đa hình trong khả năng chuyển hóa thuốc có thể gắn liền với sự khác biệt lớn trong sự sử dụng thuốc ở các cá nhân, nhất là khi con đường liên quan có đóng góp chủ yếu cho sự thải trừ toàn bộ thuốc. Thí dụ độ thanh thải của mephenytoin dùng uống khác nhau từ 100 tới 200 lần giữa các cá nhân thuốc kiểu hiện EM và PM. Kết quả là các nồng độ cao điểm trong huyết tương và độ khả dụng sinh học sau khi cho thuốc qua đường miệng có thể tăng lên nhiều và tốc độ thải trừ thuốc giảm ở những cá nhân PM. Điều này lại dẫn đến việc tích lũy thuốc và những đáp ứng dược lý học quá mức, kể cả độc tính, khi cho những liều thông thường cho bệnh nhân có kiểu hiện PM. Sự cá nhân hóa một cách hữu hiệu liệu pháp dùng thuốc lại càng hệ trọng hơn khi dùng những thuốc có chuyển hóa thuốc đa hình.

NỒNG ĐỘ CỦA THUỐC TRONG HUYẾT TƯƠNG LÀ MỘT CHỈ DẪN CHO ĐIỀU TRỊ

Cá nhân hóa tối ưu điều trị được hỗ trợ bằng cách đo nồng độ một số thuốc trong huyết tương. Sự biến thiên di truyền học trong tốc độ thải trừ, những tương tác với các thuốc khác, những sự suy yếu trong thải trừ và phân bố, gây ra bởi bệnh tật, và các yếu tố khác kết hợp lại để tạo ra một phạm vi rộng lớn các mức khác nhau ở những bệnh nhân được cho cùng một liều lượng. Hơn nữa, vấn đề không tuân thủ các chế độ được chỉ định trong điều trị kéo dài là một nguyên nhân đặc biệt và khó giải thích của thất bại trong điều trị (xem dưới đây). Các chỉ số lâm sàng hỗ trợ cho việc định lượng một số thuốc trong phạm vi mong muốn, và không có một xét nghiệm hóa học nào có thể thay thế những quan sát thận trọng các đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, các tác dụng điều trị và có hại không thể đánh giá bằng con số cho tất cả các thuốc, và trong những hoàn cảnh lâm sàng phức tạp, những ước tính về tác dụng của một thuốc có thể dẫn đến sai lầm. Thí dụ, một bệnh thần kinh có trước đây có thể làm lu mờ những hậu quả thần kinh học của ngộ độc phenytoin. Vì độ thanh thải, thời gian bán hủy, sự tích lũy và các mức trạng thái không thay đổi trong huyết tương khó dự báo, nên việc đo các nồng độ huyết tương thường có ích, được coi như một chỉ dẫn cho liều tối ưu. Đặc biệt là trường hợp khi có một phạm vi hẹp giữa các nồng độ huyết tương tạo ra tác dụng điều trị và tác dụng phụ. Đối với những thuốc có những đặc tính đó, thí dụ digoxin, theophyllin, lidocain, các aminoglycozid, và các thuốc chống co giật, nhiều phương pháp xác định liều lượng đã được triển khai nhằm cố gắng cải thiện mối liên quan giữa việc xác định liều thuốc, nồng độ thuốc trong huyết tương, với đáp ứng của thuốc. Một số trong các phương pháp đó tỏ ra chính xác và có ích, thí dụ tiếp cận thông tin phản hồi Bayesian (Bayesian feedbach appoach), song các phương pháp khác lại không chính xác hoặc chưa được công nhận đầy đủ. Cần thiết phải tiếp tục xem xét hiệu quả kinh tế của chúng trước khi đưa vào công tác săn sóc bệnh nhân thường ngày.

Sự biến thiên giữa các đáp ứng cá nhân đối với các nồng độ huyết thanh nhất định có thể nhận biết được. Điều này được minh họa bởi một đường biểu diễn đáp ứng theo liều của một quần thể giả định (hình 64-5) và mối quan hệ của nó với phạm vi điều trị hoặc "cửa sổ" điều trị của các nồng độ huyết tương mong muốn.



Hình 64-5. Tỷ lệ phần trăm lũy tích của những bệnh nhân đáp ứng với những nồng độ thuốc tăng dần trong huyết tương với cả tác dụng điều trị lẫn tác dụng có hại. :Cửa sổ" điều trị xác định phạm vi những nồng độ thuốc sẽ hoàn thành các tác dụng điều trị ở đa số bệnh nhân mà chỉ có một tỷ lệ nhỏ tác dụng có hại thôi.

Tuy nhiên, một số người nhạy cảm với những tác dụng điều trị của đa số các thuốc, đáp ứng với những nồng độ thấp hơn, trong khi đó những người khác lại tỏ ra trơ với thuốc đến nỗi phải cần đến những nồng độ mà tác dụng có hại có thể xảy ra, mà đó là cái giá phải trả để đạt được kết quả điều trị. Thí dụ một số nhỏ bệnh nhân có ổ động kinh mạnh đòi hỏi nồng độ phenytoin trong huyết tương cao hơn 20 mg/ml để khống chế cơn động kinh. Liều lượng để đạt được tác dụng này phải thích hợp.

Như đã được minh họa ở hình 64-5, một số bệnh nhân có thiên hướng có tác dụng phụ có hại ở những nồng độ mà hầu hết mọi người chịu được, và do đó việc nâng nồng độ cho những người nào có nhiều khả năng đạt tác dụng điều trị có thể dẫn đến những tác dụng không mong muốn ở một số bệnh nhân cá biệt. Bảng 64-4 giới thiệu những nồng độ của một số thuốc trong huyết tương liên quan tới những tác dụng có hại, và tác dụng điều trị ở đa số bệnh nhân. Sử dụng bảng này trong phạm vi các nguyên tắc chỉ đạo đã được thảo luận sẽ cho phép có một liệu pháp hữu hiệu và an toàn hơn đối với những bệnh nhân không phải là "trung bình".

Bảng 64-4. Nồng độ các thuốc trong huyết tương; Mối quan hệ giữa hiệu quả và tác dụng có hại

Thuốc	Hiệu quả *	tác dụng có hại †
Amikacin	20μg/ml	40μg/ml
Carbenicillin	100μg/ml ‡	300μg/ml
Carbamazepin	3μg/ml	10μg/ml
Digitoxin	12ng/ml	25-30ng/ml
Digoxin	0,8ng/ml	2,0ng/ml
Ethosuximid	40μg/ml	100μg/ml
Gentamicin	4μg/ml §	12μg/ml
Lidocain	1,5μg/ml	5μg/ml
Lithium	0,5meq/lit	1,3 meq/lit
Penicillin G	1-25μg/ml q	
Phenytoin (diphemylhydantoin)	10μg ml	20μg/ml
Procainamid	4μg	8μg/ml
Quinidin	2,5μ/ml	6μg/ml
Theophyllin	8μg/ml	20μg/ml

** Tác dụng điều trị không phổ biến hoặc nhẹ ở nồng độ dưới mức này.*

† Tần số các tác dụng có hại tăng vọt không vượt quá các mức này.

‡ Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimal inhibitory concentration - MIC) cho đa số các chủng Pseudomonas aeruginosa. MIC cho các vi sinh khác kém nhạy cảm hơn thì ít hơn.

§ Phụ thuộc vào MIC. Những nồng độ cao hơn (cho tới 8μg/ml) có thể mong muốn nếu các cơ chế phòng vệ của vật chủ bị suy yếu

+ Có một phạm vi rộng MIC của penicillin đối với nhiều vi sinh khác nhau, và MIC của tất cả các vi sinh vật có dùng penicillin. Liệu pháp penicillin "ồ ạt" với 20 triệu đơn vị một ngày đạt nồng độ 20 đến 25 μg/ml ở những bệnh nhân có độ thanh thải 100ml/phút.

SỰ THAM GIA CÓ HIỆU QUẢ CỦA BỆNH NHÂN VÀO CÁC CHƯƠNG TRÌNH ĐIỀU TRỊ

Việc đo nồng độ một thứ thuốc trong huyết tương là cách tiếp cận có hiệu quả nhất để xác định khi nào bệnh nhân quên không uống thuốc. Sự "không

tuân thủ" như vậy là một vấn đề phổ biến trong điều trị dài hạn những bệnh nhân như tăng huyết áp và động kinh, xảy ra ở 25 phần trăm bệnh nhân hoặc nhiều hơn trong các môi trường điều trị thiếu cố gắng đặc biệt để lôi kéo bệnh nhân có trách nhiệm với sức khỏe của bản thân mình. Cá biệt sự không tuân thủ có thể phát hiện bằng cách hỏi một cách có thiện cảm, không phê phán, nhưng nhiều khi chỉ nhận biết được sau khi xác định là nồng độ thuốc trong máu là con số không hoặc luôn trở về mức thấp. Vì những yếu tố khác có thể gây ra nồng độ huyết tương thấp hơn mong muốn cho nên sự so sánh với các nồng độ đạt được trong điều trị nội trú có thể cần thiết để xác minh rằng quả thực việc không tuân thủ đã xảy ra. Một khi thầy thuốc đã chắc chắn rằng có sự không tuân thủ, một cuộc thảo luận không mang tính chất chỉ trích với bệnh nhân có thể làm sáng tỏ mọi lý do tại sao không tuân thủ và dùng làm cơ sở để sau đó bệnh nhân tham gia một cách hữu hiệu hơn trong công tác điều trị. Người ta đã thử nhiều cách tiếp cận để khuyến khích bệnh nhân thực hiện trách nhiệm của mình đối với việc điều trị của bản thân, chủ yếu dựa vào thông tin tốt hơn về bản chất của bệnh và triển vọng thành công hay thất bại trong điều trị. Thông tin này bao gồm việc bệnh nhân có dịp kể lại những vấn đề liên quan tới điều trị, và công việc này có thể cải tiến bằng cách lôi kéo các y tá và cán bộ cận lâm sàng tham gia quá trình này. Giảm tối thiểu tính phức tạp của chế độ là có ích, cả về phương diện số lượng thuốc lẫn số lần cho thuốc. Giáo dục bệnh nhân để họ lãnh lấy vai trò chính trong việc chăm sóc sức khỏe của chính bản thân họ đòi hỏi một sự kết hợp nghệ thuật y học với khoa học y học.

65. CÁC TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

Các tác dụng có lợi của thuốc đi đôi với nguy cơ không thể tránh được là chúng cũng có thể gây ra những tác dụng bất lợi. Bệnh tật hay tử vong là kết quả của những tác dụng bất lợi đó thường có những vấn đề chẩn đoán, bởi những thuốc này có thể liên quan tới mọi cơ quan và hệ thống của cơ thể.

Tiến bộ quan trọng về khảo sát, triển khai và luật lệ thuốc men đảm bảo trong đa số trường hợp tính đồng đều, hiệu lực và độ an toàn tương đối của thuốc, cũng như xác định các hiểm họa đã được công nhận.

Tuy nhiên, số lượng và tính đa dạng của thuốc và dược phẩm sẵn có ở quầy không cần đơn (over the counter - OTC) hoặc theo đơn của một thầy thuốc, khiến bệnh nhân hoặc thầy thuốc có được hoặc ghi nhớ được kiến thức cần thiết để sử dụng tốt tất cả các thuốc đó. Do đó có thể hiểu được rằng nhiều thuốc OTC được nhân dân dùng sai và thuốc hạn chế có thể được các thầy thuốc kê không đúng.

Đa số thầy thuốc không dùng quá 50 dược phẩm trong phạm vi hành nghề của mình làm quen với hiệu lực và tính an toàn của các thuốc đó. Có lẽ đa số bệnh nhân chỉ dùng một số hạn chế các thuốc OTC. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân cùng được nhiều thầy thuốc săn sóc và kê đơn, và các cuộc khảo sát đã cho thấy trong vòng 30 ngày bất kỳ nào bệnh nhân có thể dùng hơn 3 dược phẩm OTC chứa tới 9 hóa chất khác nhau, hoặc nhiều hơn.

25 tới 50 phần trăm bệnh nhân có sai lầm trong việc tự động dùng những thuốc đã được kê đơn, và điều này có thể là nguyên nhân gây ra tác dụng có hại của thuốc. Bệnh nhân có tuổi dễ mắc những sai lầm này nhất. Một phần ba số bệnh nhân hoặc nhiều hơn có thể không dùng thuốc đã được kê. Hình như cũng có nhiều bệnh nhân mắc phải những sai lầm tương tự khi dùng các thuốc OTC vì không đọc hoặc không tuân theo những chỉ dẫn về cách dùng thuốc ghi trên các hộp, chai lọ. Các thầy thguốc phải thừa nhận rằng cho những chỉ dẫn kèm theo đơn thuốc không phải lúc nào cũng đảm bảo rằng bệnh nhân của họ sẽ tuân theo.

Bất cứ thuốc nào cũng có thể gây ra những hậu quả không thể tránh được, ngay cả khi được dùng theo các phương pháp cho thuốc chuẩn hoặc được khuyến nghị. Khi dùng không đúng, hiệu quả của thuốc có thể bị giảm đi, hoặc có thể chờ đợi có những phản ứng có hại xảy ra thường xuyên hơn. Việc cho nhiều thuốc trong cùng một thời gian cũng có thể dẫn đến những tương tác có hại giữa các thuốc (xem chương 64).

Tại bệnh viện, tất cả các thuốc dùng cho một bệnh nhân đều phải được đặt dưới sự kiểm soát của một thầy thuốc và nói chung, sự tuân thủ phải được đảm bảo. Tuy nhiên, những sai lầm có thể xảy ra, do đã cho không đúng thuốc hoặc không đúng liều, hoặc

đã cho thuốc mà nhầm bệnh nhân, mặc dù các hệ thống cải tiến việc phân phát thuốc và quản lý thuốc tại các bệnh viện đã giảm nhẹ vấn đề này đi rồi. Mặt khác, không có cách nào kiểm soát xem bệnh nhân dùng thuốc theo đơn hoặc thuốc OTC như thế nào.

DỊCH TỄ HỌC Các nghiên cứu dịch tễ học về phản ứng có hại của thuốc đã tỏ ra có ích trong việc đánh giá tầm cỡ của toàn bộ vấn đề, trong việc tính toán tốc độ các phản ứng của từng thuốc riêng biệt, và trong việc xác định một số yếu tố quyết định các tác dụng có hại của thuốc.

Khi nằm viện, bệnh nhân được dùng trung bình 10 thứ thuốc khác nhau. Bệnh nhân càng ốm nặng thì thuốc được cho càng nhiều, và như đã chờ đợi, có một sự gia tăng tương ứng khả năng xảy ra phản ứng có hại của thuốc. Khi cho ít hơn 6 thứ thuốc cho bệnh nhân nằm viện, thì xác suất của một phản ứng có hại là khoảng 5 phần trăm, nhưng khi cho nhiều hơn 15 thứ thuốc, xác suất tăng lên trên 40 phần trăm. Phân tích hồi cứu những bệnh nhân ngoại trú đã cho thấy lịch sử một số tác dụng có hại của thuốc ở 20 phần trăm bệnh nhân.

Do đó, tầm cỡ của vấn đề được đặt ra bởi bệnh do thuốc gây ra đã trở thành rất lớn. Hai đến năm phần trăm số bệnh nhân được nhận vào các khoa nội và nhi của các bệnh viện đa khoa là vì ốm do thuốc. Tỷ lệ ca bệnh tử vong vì bệnh do thuốc gây ra ở bệnh nhân nằm viện thay đổi từ 2 tới 12 %. Một số dị dạng bào thai và sơ sinh có thể do thuốc được người mẹ dùng trong khi thai nghén hoặc sinh đẻ.

Phụ nữ bị những biểu hiện dạ dày-ruột do những tác dụng có hại của thuốc nhiều gấp hai lần so với nam giới.

Một nhóm nhỏ những thuốc được dùng rộng rãi được coi là đã gây ra một số lớn các phản ứng. Một số nghiên cứu đã cho thấy aspirin, digoxin, các chất chống đông máu, thuốc lợi tiểu, thuốc kháng khuẩn, steroid, và các tác nhân hạ đường huyết được coi như chịu trách nhiệm tới 90 phần trăm của tất cả các phản ứng.

NGUYÊN NHÂN Đa số các phản ứng có hại do thuốc có thể xếp vào một trong hai nhóm. Phổ biến nhất là các phản ứng kết quả của tác dụng dược lý quá mức dự báo trước của thầy thuốc. Các phản ứng có hại khác phát sinh từ những tác dụng động độc trên các tế bào do những cơ chế không liên quan tới các tác dụng dược lý dự kiến. Do đó, những phản ứng này không đoán trước được và thường là nghiêm trọng, và do một số cơ chế đã được công nhận hoặc chưa được khám phá. Một số cơ chế độc tính ngoài dược lý học bao gồm độc tính tế bào trực tiếp, sự khởi đầu những đáp ứng miễn dịch bất thường, và sự rối loạn các quá trình chuyển hóa ở những cá nhân có nguy cơ do những khuyết tật enzym mang tính di truyền.

TÁC DỤNG DƯỢC LÝ DỰ KIẾN BỊ QUÁ MỨC

Nhờ xem xét trước những yếu tố được biết khả dĩ làm thay đổi tác dụng của thuốc, những phản ứng có hại này thường có thể dự phòng được.

Nồng độ thuốc cao bất thường tại vị trí tiếp thu. (nơi tác dụng) do tính biến thiên dược động học đã được thảo luận ở chương 64, là nguyên nhân thông thường. Thí dụ, sự giảm thể tích phân bố, trong tốc độ chuyển hóa hoặc trong tốc độ thải trừ tất cả sẽ dẫn đến một nồng độ thuốc cao hơn dự kiến tại vị trí tiếp thu và do đó tăng tác dụng dược lý.

Biến đổi đường biểu diễn liều - đáp ứng do độ nhạy cảm của thụ thể tăng lên sẽ làm tăng tác dụng của thuốc với cùng một nồng độ. Một thí dụ của điều này có thể thấy ở sự đáp ứng quá mức đối với thuốc chống đông máu warfarin bằng các nồng độ bình thường trong máu và thấp hơn bình thường ở người cao tuổi.

Hình dạng của bản thân đường biểu diễn liều - đáp ứng cũng xác định khả năng phát triển các phản ứng có hại của thuốc. Những thuốc này có một đường biểu diễn liều - đáp ứng dốc có nhiều khả năng gắn liền hơn với độc tính liên quan tới liều bởi vì chỉ cần tăng liều ít thôi cũng đã tạo ra một sự thay đổi lớn trong tác dụng dược lý rồi. Nếu tăng liều của những thuốc có động học không tuyến tính, như phenytoin (xem chương trước) chẳng hạn, có thể làm nồng độ trong máu theo tỷ lệ lớn hơn, dẫn đến độc tính.

Liệu pháp cho thuốc cùng một lúc có thể tác động đến dược động học hoặc dược lực học của các thuốc khác. Dược động học có thể bị tác động bởi những biến đổi tính khả dụng sinh học, tính gắn protein, hoặc tốc độ chuyển hóa hoặc bài tiết. Dược lực học có thể bị biến đổi do cạnh tranh tại các vị trí thụ thể, bằng cách cản trở thuốc tới vị trí tác dụng, hoặc do đối kháng hay tăng cường tác dụng dược lý của

thuốc. Những đề tài này đã được bản luận chi tiết ở chương trước.

ĐỘC TÍNH KHÔNG LIÊN QUAN TỚI HOẠT TÍNH DƯỢC LÝ HỌC CẤP MỘT CỦA THUỐC

Các phản ứng gây độc tế bào. Sự hiểu biết của chúng ta về những cái gọi là phản ứng đặc ứng gần đây đã có nhiều tiến bộ, và người ta đã thấy rõ những phản ứng đó. Có nguyên nhân là sự gắn không đảo ngược của thuốc và các sản phẩm chuyển hóa vào các đại phân tử của mô bằng các cầu những liên kết điện tử (đồng hóa trị). Một số hóa chất sinh ung thư, như các tác nhân alkyl-hóa kết hợp trực tiếp với ADN. Tuy nhiên thông thường hơn chỉ sau khi hoạt hóa chuyển hóa các sản phẩm chuyển hóa có khả năng phản ứng hóa học thì sự liên kết đồng hóa trị mới xảy ra. Sự hoạt hóa chuyển hóa này thường xảy ra trong hệ thống oxydaza có nhiều chức năng trong tiểu thể hệ thống enzym gan chịu trách nhiệm về chuyển hóa của nhiều thuốc (chương 64). Trong quá trình chuyển hóa thuốc qua các con đường đó, những sản phẩm chuyển hóa có khả năng phản ứng có thể được sản xuất ra, chúng gắn đồng thời hóa trị với các đại phân tử của mô, tạo nên hủy hoại mô. Vì bản chất dễ phản ứng cao độ của những sản phẩm chuyển hóa đó, nên sự gắn đồng hóa trị thường xảy ra gần nơi sản xuất, như gan chẳng hạn, nhưng cũng còn tìm thấy hệ thống oxydaza nhiều chức năng khác tại những mô khác nữa.

Một thí dụ của kiểu phản ứng có hại của thuốc là độc tính tế bào gắn liền với isoniazid, chất này được chuyển hóa chủ yếu bằng acetyl-hóa (hình 65-1) thành acetylisoniazid, chất này sau đó được thủy phân thành acetylhydralazin. Chuyển hóa tiếp theo của acetylhydralazin bởi hệ thống oxydaza nhiều chức năng giải phóng những sản phẩm phản ứng gắn theo kiểu đồng hóa trị vào các đại phân tử gan, gây ra hoại tử gan. Việc cho thuốc được biết là tăng hoạt tính của hệ thống oxydaza có chức năng kép, như phenobarbital hoặc rifampin, cùng với isoniaziol liên quan với sự sản xuất những số lượng tăng lên, các sản phẩm chuyển hóa phản ứng, sự gắn kiểu đồng hóa trị tăng lên và gan bị hủy hoại.

Hoại tử gan gây ra do quá liều acetaminophen là do gắn đồng hóa trị của những sản phẩm chuyển hóa ưa điện tử có phản ứng với các đại phân tử gan. Bình thường ra, những sản phẩm chuyển hóa phản ứng đó được khử độc bằng cách phối hợp với glutathion ở gan, khi glutathion đã cạn thay vào đó là các sản phẩm chuyển hóa gắn vào các đại phân tử gan làm hư tế bào gan. Hoại tử gan do uống acetaminophen liều cao, có thể tránh được, hoặc ít nhất cũng có thể làm nhẹ đi bằng cách dùng N-acetyl cystein, chúng giảm sự gắn của các sản phẩm chuyển hóa của điện vào các protein làm hoại tử gan. Những nguy cơ hoại tử gan cũng tăng lên ở những bệnh nhân dùng các thuốc như phenobarbital, chất này tăng tốc độ chuyển hóa thuốc và tốc độ sản xuất (những) sản phẩm chuyển hóa có độc tính.

Mặc dù chưa được chứng minh, song hình như những phản ứng đặc ứng khác là do gắn đồng hóa trị của các sản phẩm chuyển hóa, có tính phản ứng với các đại phân tử của mô, hoặc độc tính tế bào trực tiếp hoặc thông qua sự phát khởi một đáp ứng miễn dịch.

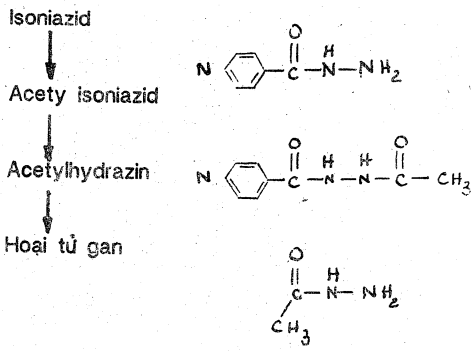
Các cơ chế miễn dịch Đa số các tác nhân dược lý học là những chất gây miễn dịch yếu, vì chúng gồm các phân tử có phân tử lượng dưới 2000. Sự kích thích tổng hợp kháng thể hoặc gây mẫn cảm các tế bào lympho bởi một thuốc hoặc một trong các sản phẩm chuyển hóa của nó thường đòi hỏi hoạt hóa in vivo và gắn đồng hóa trị với protein, cacbon hydrat hoặc acid nucleic.

Dùng thuốc để kích thích sản xuất kháng thể có thể tạo nên tổn thương mô bằng một trong nhiều cơ chế. Kháng thể có thể tấn công thuốc đã cố định vào một tế bào nhờ gắn đồng hóa trị, và vì vậy hủy hoại tế bào, như điều xảy ra trong bệnh thiếu máu tan huyết do penicillin. Những phức hợp kháng thể - thuốc - kháng nguyên có thể bị hấp phụ bởi một tế bào ở gần đó, tế bào này bị hủy hoại bằng hoạt hóa bổ thể; điều này xảy ra trong giảm lượng tiểu cầu do quinin và quinidin gây ra. Thuốc hoặc các sản phẩm chuyển hóa có tính phản ứng của chúng cũng có thể biến đổi mô của vật chủ, khiến nó sinh ra kháng thể, và kích thích các tự kháng thể; thí dụ hydralazin và procainamid, về phương diện hóa học có thể biến đổi chất liệu nhân, kích thích sự tạo ra các kháng thể kháng nhân, và có trường hợp gây ra luput ban đỏ. Các tự kháng thể có thể bị kích thích bởi những thuốc không tương tác với kháng nguyên vật chủ mà cũng không có chút gì giống mô của vật chủ cả, thí dụ alpha metyldopa thông thường hay kích thích sự vật hình thành các kháng thể đối với các hồng cầu vật chủ, nhưng bản thân thuốc lại không bám vào hồng cầu hoặc có những tương tự

hóa học nào đó như các hapten trên hồng cầu.

Bệnh huyết thanh (chương 260) là kết quả của việc các phức hợp thuốc-kháng thể lắng đọng tại các bề mặt của nội mô. Sự hoạt hóa bổ thể xảy ra, các yếu tố hóa ứng động được sinh ra tại chỗ, và một đáp ứng viêm xuất hiện tại vị trí phức hợp hóa. Có thể xảy ra đau khớp, bệnh hạch bạch huyết, viêm cầu thận hoặc viêm não. Ngày nay penicillin là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh huyết thanh. Nhiều thuốc, đặc biệt là các tác nhân chống vi khuẩn, kích thích sản xuất IgE, chất này dính vào các màng tế bào bón. Sự tiếp xúc với một kháng nguyên thuốc làm phát khởi một loạt các sự kiện hóa sinh trong tế bào bón và dẫn đến giải phóng các chất trung gian khả dĩ gây ra mày đay, thở khò khè ở mũi, và đôi khi hạ huyết áp, đặc hiệu cho sốc phản vệ.

Hình 65-1. Sự chuyển dạng sinh học của isoniazid thành một sản phẩm chuyển hóa độc ở gan.



Thuốc còn có thể kích thích các đáp ứng miễn dịch trung gian bào. Các chất bôi tại chỗ có thể tương tác với các nhóm sulfhydryl hoặc amino ở da và phản ứng với các tế bào lympho được cảm ứng để sinh ra ban đỏ đặc hiệu của viêm da tiếp xúc. Các kiểu ban đỏ khác cũng có thể xuất hiện do tương tác giữa các yếu tố huyết thanh thuốc và các tế bào lympho đã được cảm ứng. Người ta chưa biết về vai trò của các tế bào lympho đã được thuốc hoạt hóa trong các cơ chế miễn dịch chi phối sự hủy hoại của mô nội tạng.

Độc tính liên quan tới các khuyết tật enzym do gen quyết định

Trong các loạn chuyển hóa porphyrin, các thuốc làm tăng hoạt tính của các enzym gần chỗ enzym thiếu hụt trên con đường tổng hợp sinh học của các porphyrin có thể làm tăng số lượng các tiền chất của porphyrin chúng tích lũy gần enzym thiếu hụt (chương 317). Những thiếu hụt này được liệt kê trên bảng 65-1.

Bệnh nhân có thiếu hụt glucoza 6-phosphat dehydrogenaza (G6PD) sẽ bị thiếu máu tan huyết khi dùng primaquin và một số thuốc khác (bảng 65-1), những thuốc này không gây tan huyết ở những bệnh nhân có số lượng đầy đủ enzym này (chương 287).

Chẩn đoán Những biểu hiện của các bệnh do thuốc gây ra thường giống các biểu hiện liên quan tới các bệnh khác và có thể do nhiều thuốc khác nhau gây ra. Sự nhận biết vai trò của một hay nhiều thuốc gây ra bệnh tật phụ thuốc sự đánh giá của sự dính líu có thể có của những phản ứng có hại của thuốc trong bất cứ bệnh nào, sự nhận biết một mối quan hệ tạm thời giữa việc cho thuốc với sự phát triển của bệnh tật, và hiện tượng quen thuộc đối với những biểu hiện do một số thuốc đặc biệt thường gây ra. Mặc dù một số phản ứng đặc hiệu đã được mô tả như là kết quả của việc dùng những thuốc đặc biệt song luôn luôn có một "điều đầu tiên" và bất cứ thuốc nào cũng nên nghi vấn sinh ra một tác dụng có hại, nếu đã có dấu hiệu lâm sàng thích hợp.

Bệnh liên quan tới một tác dụng dược lý của thuốc có thể nhận biết dễ dàng hơn là bệnh được quy cho các cơ chế miễn dịch học hoặc cơ chế khác.

Thí dụ, những tác dụng phụ như loạn nhịp tim ở bệnh nhân dùng digitalin, hạ đường huyết ở bệnh nhân cho insulin và chảy máy ở bệnh nhân cho thuốc chống đông máu dễ được quy cho các thuốc đó hơn là những triệu chứng kiểu như ban đỏ, có thể gây ra bởi nhiều thuốc hoặc các yếu tố khác.

Một khi nghi vấn có một phản ứng có hại và việc ngừng thuốc nghi vấn đó kéo theo sự biến mất phản ứng là bằng chứng phỏng đoán một bệnh gây ra bởi thuốc. Sau khi lại cho thuốc một cách thận trọng mà lại thấy phản ứng xuất hiện trở lại ta có thể có bằng chứng xác minh mối liên quan nếu sự xác minh đó góp thêm thông tin có ích cho việc quản lý bệnh

nhân trong tương lai mà đáng lẽ không gây ra nguy cơ không đáng có. Đối với những phản ứng có hại phụ thuộc nồng độ, việc hạ thấp liều cũng có thể kéo theo sự biến mất phản ứng, và việc tăng liều có thể làm nó xuất hiện trở lại. Tuy nhiên, khi nghĩ rằng phản ứng có tính dị ứng, thì việc cho lại thuốc có thể có nguy cơ, vì sốc phản vệ có thể xảy ra. Trong những điều kiện đó, việc cho thuốc trở lại là không nên, trừ phi không có thuốc thay thế và liệu pháp là bức thiết.

Nếu bệnh nhân đang được dùng nhiều thuốc trong khi có nghi vấn có phản ứng có hại, thì thông thường có thể nhận biết những thuốc nào đó có nhiều khả năng gây ra phản ứng nhất. Phải ngừng ngay mọi thứ thuốc, hoặc nếu điều đó không thực hiện được thì phải lần lượt ngừng từng thứ một, bắt đầu bằng thứ thuốc có nghi vấn nhiều nhất, và theo dõi xem có dấu hiệu tiến bộ nào không. Phải nhớ rằng thời gian cần thiết để một tác dụng có hại phụ thuộc nồng độ biến đi sẽ phụ thuộc vào thời gian cần thiết để nồng độ tụt xuống dưới phạm vi liên quan tới tác dụng có hại, và điều này lại phụ thuộc vào nồng độ ban đầu, ở trong máu và vào tốc độ thải trừ hoặc chuyển hóa của thuốc. Những phản ứng có hại của thuốc như phenobenbital có thời gian bán hủy dài sẽ cần thời gian đáng kể để biến đi.

Nhằm hỗ trợ sự nhận biết các phản ứng có hại, có một bảng liệt kê các thuốc được công nhận là gây ra một số phản ứng (bảng 65-1). Bảng này không có tham vọng là thâu tóm đầy đủ, mà chỉ bao gồm những phản ứng có nhiều tư liệu, và những phản ứng tuy ít tư liệu hơn, nhưng có đủ tác hại đáng để phải xem xét. Bảng này có thể dùng để gợi ý thuốc nào là nguyên nhân, nhưng nếu một thuốc không có mặt trong bảng này thì không nên hiểu rằng nó không chịu trách nhiệm về phản ứng.

Người ta đã chứng minh có kháng thể huyết thanh ở một số người có dị ứng với thuốc, liên quan tới các thành phần của máu, như trong chứng mất bạch cầu hạt, thiếu máu tan huyết, và giảm tiểu cầu. Thí dụ, cả quinin lẫn quinidin đều có thể gây ra ngưng kết tiểu cầu in vitro với sự có mặt của một bổ thể và huyết thanh của một bệnh nhân đã giảm tiểu cầu sau khi dùng thuốc.

Điều tra bệnh nhân để suy ra lịch sử dùng thuốc là điều quan trọng cho chẩn đoán. Cần tập trung chú ý vào thuốc không kê đơn, hoặc thuốc OTC, cũng như thuốc dùng theo đơn. Mỗi một loại có thể chịu trách nhiệm về những phản ứng thuốc có hại, và những tương tác có hại thường xảy ra giữa những thuốc mà bệnh nhân tự mua không có đơn với những thuốc do thầy thuốc kê đơn.

Ngoài ra, có điều phổ biến là bệnh nhân được nhiều thầy thuốc chữa chạy, và do đó những thuốc trùng lặp, thuốc tá dược, thuốc có tác dụng trái ngược hoặc hiệp đồng có thể được dùng nếu thầy thuốc không nắm được lịch sử dùng thuốc của bệnh nhân. Mọi thầy thuốc cần xác định bệnh nhân đã dùng những thuốc gì, ít nhất trong vòng 30 ngày trước đó, trước khi kê bất cứ phương thuốc nào. Một lịch sử các phản ứng có hại trong quá khứ ở bệnh nhân là điều phổ biến. Vì những bệnh nhân này có một bẩm chất đối với những bệnh khác do thuốc gây ra, nên sự am hiểu về một lịch sử như vậy càng đòi hỏi phải thận trọng hơn khi kê đơn thuốc.

Những bệnh nhân có những bất thường về hóa sinh như thiếu năng G6PD hồng cầu cần được phát hiện, những bệnh nhân bị thiếu hụt này thường có nguồn gốc da đen hoặc Địa Trung Hải. Những cơn tan huyết do thuốc có thể tránh được bằng cách thử nghiệm thiếu hụt enzym trước khi cho những thuốc đó. Tương tự, những người có men cholinoesteraza giả trong huyết thanh không bình thường có thể có ngừng thở kéo dài bất thường khi cho succinyl-cholin.

Bình luận chung Không có thuốc nào hoàn toàn không có tác dụng phụ, và điều quan trọng cần nhớ là một tác dụng phụ ở một bệnh nhân này có thể là tác dụng mong muốn ở một bệnh nhân khác. Những tiến bộ gần đây trong quy chế về thuốc cho phép các thầy thuốc kê đơn với độ tin cậy cao về độ tinh khiết, tính khả dụng sinh học và hiệu quả của thuốc. Tuy nhiên, khi các cơ quan pháp chế tìm cách đảm bảo rằng những thuốc có tiềm năng độc tính cao không được đưa ra thị trường, thì họ luôn luôn phải cân nhắc giữa tiềm năng độc tính với lợi ích có thể có. Do vậy, độc tính có thể chấp nhận được đối với một tác nhân chống ung thư có hiệu quả không thể được cho phép, thí dụ như đối với một thuốc uống chống thụ thai. Ngoài ra vì lý do bắt buộc, chỉ có số ít bệnh nhân được điều trị trong các cuộc nghiên cứu tiền tiếp thị và người ta không thể phát hiện được các phản ứng có hại hiếm gặp, nên trách nhiệm đầu tiên để phát hiện và báo cáo các tác dụng đó là phải do thầy thuốc lâm sàng thông qua việc sử dụng các hệ thống quốc gia khác nhau để báo cáo tác dụng có hại, như

là các hệ thống do Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc tại Hoa Kỳ và Ban An toàn về thuốc ở Anh. Việc công bố một phản ứng có hại mới được công nhận có thể trong một thời gian ngắn khích lệ nhiều báo cáo tương tự, trước đây đã bị bỏ qua.

Để phòng ngừa các phản ứng có hại của thuốc trước tiên phải hết sức nghi ngờ rằng sự xuất hiện một triệu chứng hoặc một dấu hiệu mới có thể liên quan tới thuốc. Việc giảm liều hoặc ngừng thuốc có nghi vấn thông thường sẽ làm sáng tỏ vấn đề về các phản ứng độc phụ thuộc vào nồng độ. Các thầy thuốc cần phải làm quen với những phản ứng có hại phổ biến của thuốc họ dùng và nếu có nghi ngờ, thì nên tham khảo y văn.

Bảng 65-1. Những biểu hiện lâm sàng của các phản ứng có hại của thuốc

I. Nhiều hệ thống

A. Sốt
- Các penicillin
- Novobiocin
- Acid p - aninosalicylic
- Amphotericin B
- Các thuốc kháng histamin
- Các cephalosporin
- Các barbiturat
- Phenytoin
- Quinidin
- Các sulfamid
- Các Iodur
- Thiouracil
- Phenolphtalein
- Methyldopa
- Asparaginaza
- Bleomycin
- Procainamid

B. Luput ban đỏ do thuốc
- Acebutolol
- Hydralazin
- Procainamid
- Isoniazod

C. Bệnh huyết thanh
- Aspirin
- Các penicillin
- Streptomycin
- Các Sulfamid
- Propylthiouracil

D. Phản vệ
- Bromsulfophtalin
- Các penicillin
- Các cephalosporin
- Streptomycin
- Dextran
- Dextran sắt
- Procain
- Insulin
- Demeclocyclin
- Các thuốc có iod hoặc thuốc cản quang
- Lidocain

II. Nội tiết

A. Các rối loạn của các test chức năng tuyến giáp.
- Các thuốc uống tránh thụ thai
- Bromsulfophtalein
- Phenindion
- Các Iodua
- Tolbutamid
- Chlorpropamid
- Lithi
- Acetazolamid
- Các muối vàng
- Dimercaprol
- Clofiibrat
- Các phenothiazin (lâu dài)
- Phenylbutazon
- Các sulfamid
- Phenytoin

B. Hội chứng giống bệnh Addison
- Busulfan

C. To vú đàn ông
- Các estrogen

Testosteron

Spironolacton

Digitalin

Reserpin

Methyldopa

Isoniazid

Ethionamid

Griseofulvin

D. Chúngg chảy sữa (còn có thể gây ra vô kinh)

Methyldopa

Các phenothiazin

Reserpin

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng

Dexamphetamin

E. Rối loạn chức năng sinh dục

1. Xuất tinh giảm.

Guanethidin

Debrisoquin

Bethanidin

Thioridazin

2. Ham muốn tình dục giảm và liệt dương

Thuốc uống tránh thụ thai

Thuốc an thần

Thuốc trấn tĩnh mạnh

Lithi

Methyldopa

Clonidin

III. Chuyển hóa

A. Hạ natri-huyết

1. Làm loãng

Vincristin

Cyclophosphamid

Clorpropamid

Các thuốc lợi tiểu

2. Mất muối

Các thuốc lợi tiểu

Các corticosteroid (ngừng dùng thuốc)

Các thuốc thụt

Mannitol

B. Tăng kali-huyết

Spironolacton

Triamteren

Amilorid

Các thuốc độc hại tế bào

Các corticosteroid (ngừng dùng thuốc)

Succinylcholin

Quá liều digitalin

Các muối kali của các thuốc

Các chế phẩm kali kể cả những chế phẩm thay thế muối.

Lithi

C.Hạ kali-huyết

Các thuốc lợi tiểu

Lạm dụng thuốc nhuận tràng

Các cortrcosteroid

Amphotericin B

Nhiễm kiềm do chất kiềm gây ra

Insulin

Các thuốc lợi tiểu thẩm thấu

Carbenoxolon

Gentamycin

Tetracyclin bị biến chất

Vitamin B12

D. Nhiễm acid do chuyển hóa

Paraldehyd (bị biến chất

Phenformin

Acetazolamid

Spironolacton

Các salicylat

E. Tăng calci-huyết

Các chất kháng acid với kali có thể hấp thụ được

Vitamin D

Các thiazid

F. Tăng acid uric-huyết

Các thiazid

Chlorthalidon

Acid ethacrynic

Furosemid
Aspirin
Các thuốc độc tế bào
Ăn uống quá nhiều
Fructoza (tiêm tĩnh mạch)

G. Tăng đường huyết
Các corticosteroid
Các thuốc uống tránh thai
Chlorthalidon
Acid ethacrynic
Các thiazid
Furosemid
Diazoxid
Hormon tăng trưởng

H. Loạn chuyển hóa porphyrin trầm trọng
Các barbiturat
Clordiazepoxid
Meprobamat
Các sulfamid
Các estrogen
Các thuốc viên tránh thai
Chlorpropamid
Phenytoin
Glutethimid
Griseofulvin
Rifampin

I. Tăng bilirubin-huyết
Rifampin
Novobiocin

IV. Thuộc về da

A. Viêm da tróc
Các penicillin
Các sulfamid
Các barbituric
Phenytoin
Phenylbutazon
Các muối vàng
Quinidin

B. Hoại tử bong biểu bì bọng nước nhiễm độc.
Các barbiturat
Phenylbutazon
Phenytoin
Các sulfamid
Phenolphtalein
Các penicillin
Allopurinol
Các iodua
Các bromua
Acid nalidixic

C. Ban đỏ đa dạng hoặc hội chứng Steven-Johnson
Các sulfamid
Các barbiturat
Phenylbutazon
Chlorpropamid
Các thiazid
Các sulfon
Phenytoin
Ethosuximid
Các salicylat
Các tetracuclin
Codein
Các penicillin

D. Ban đỏ nốt
Các penicillin
Các sulfamid
Các thuốc uống chống thụ thai

E. Phát ban cố định do thuốc
Phenolphtalein
Các barbiturat
Các sulfamid
Các salicylat
Phenylbutazon
Quinin
Captopril

F. Viêm da ánh sáng
Các tetracyclin, đặc biệt demeclocyclin
Griseofulvin

Các sulfamid
Các sulfonylura
Các thiazid
Furosemid
Các phenothiazin
Acid nalidixic
Các thuốc uống chống thụ thai
Chlodiazepoxid

G. Mề đay
Aspirin
Các penicillin
Các sulfamid
Các barbiturat

H. Các ban không đặc hiệu
Ampicillin'
Các barbiturat
Allopurinol
Phenytoin
Methyldopa

I. Những thay đổi về sắc tố
ACTH
Busulfan
Phenothiazin
Tăng vitamin A
Các thuốc uống chống thụ thai
Các muối vàng
Chloroquin và các thuốc chống sốt rét khác
Cyclophosphamid
Bleomycin

J. Rụng tóc, lông
Các thuốc độc tế bào
Ethionamid
Heparin
Các thuốc uống chống thụ thai (ngừng dùng thuốc)

K. Ban xuất huyết (xem thêm ban xuất huyết do giảm tiểu cầu)
Các corticosteroid
Aspirin

L. Ban dạng Liken
Chlorpropamid
Các muối vàng
Các thuốc chống sốt rét
PAS
Methyldopa
Các Phenothiazin

M. Eczema (viêm da tiếp xúc)
Các thuốc chống vi khuẩn bôi tại chỗ
Các thuốc gây tê bôi tại chỗ
Các kháng histamin bôi tại chỗ.
Các chất bảo quản kem và thuốc xức
Lanolin

N. Trứng cá
Các steroid đồng hóa và androgen
Các corticosteroid
Các bromua
Các iodua
Các thuốc uống tránh thai
Isoniazid
Troxidon

V. Huyết học

A. Giảm toàn thể huyết cầu
(Thiếu máu không tái tạo)
Chloramphenicol
Phenytoin
Mephenytoin
Trimethadion
Phenylbutazon
Oxyphenbutazon
Các muối vàng
Mepacrin
Quinacrin
Kali perchlorat
Các sulfamid
Các thuốc độc tế bào

B. Mất bạch cầu hạt (xem cả giảm toàn thể huyết cầu)
Chloramphenicol

Các sulfamid
Phenylbutazon
Các muối vàng
Indomethacin
Propylthiouracil
Methimazol
Carbimazol
Các phenothiazin
Các thuốc độc tế bào
Tolbutamid
Cotrimoxazol
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Captopril

C. Giảm lượng tiểu cầu, loạn chức năng tiểu cầu (xem thêm giảm toan thể huyết cầu)
Quinidin
Quinin
Furosemid
Chlorthalidon
Thiazid
Các muối vàng
Cotrimoxazol
Aspirin
Indomethacin
Phenylbutazon
Oxyphenbutazon
Chlorpropamid
Acetazolamid
Phenytoin và các hydantoin khác
Methyldopa
Carbamazepin
Digitoxin
Novobiocin
Carbenacillin

D. Thiếu máu hồng cầu khổng lồ
Các chất đối kháng folat
Cotrimoxazol
Phenytoin
Primidon
Phenobarbital
Triamteren
Trimethoprim
Các thuốc uống chống thụ thai

E. Thiếu máu tan huyết
Methyldopa
Levodopa
Acid mefenamic
Mephalan
Isoniazid
Rifampin
Sulfamid
Các penicillin
Các cephalosporin
Insulin
Quinidin
Chlorpromazin
Phenacetin
Acid p-aminosalicylic
Dapson
Procainamid

F. Thiếu máu tan huyết (trong thiếu G6 PD)
Các thuốc chống sốt rét như trimaquin
Chloramphenicol
Dapson
Acid nalixidic
Nitrofuranton
Các sulfamid
Aspirin
Phenacelin
Acid f-aminosalicylic
Quinidin
Vitamin C
Vitamin K
Cotrimoxazol
Probenecid
Procainamid

G. Bệnh hạch bạch huyết
Phenytoin

Primidon

H. Tăng bạch cầu

Lithi

Các corticosteroid

I. Tăng bạch cầu ưa eosin

Erythromycin estolat

Các sulfamid

Chlorpropamid

Acid p-amino salicylic

Imipramin

Nitrofurantoin

Procarbazin

Methotrexat

VI. Tim mạch

A. Chứng đau thắt tăng lên

Vasopressin

Oxytocin

Ergotamin

Methyscrgid

Ngừng dùng propanolol

Thysoxin quá mức

Các chất chẹn alpha

Hydralazin

B. Bệnh cơ tim

Emetin

Các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm

Các phenothiazin

Lithi

Các sulfamid

Daunorubicin

Adriamycin

C. Viêm màng ngoài tim

Procainamid

Hydralazin

Metylsergid

Emetin

D. Tích dịch hay suy tim xung huyết

Các estrogen

Các steroid

Carbenoxolon

Phenylbutazon

Indomethacin

Propanolol

Mannitol

Diazoxid

Minoxidil

Verapramil

E. Loạn nhịp tim

Các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm

Hormon tuyến giáp

Digitalin

Quinidin

Procainamid

Verapramil

Atropin

Propanolol

Guanethidin

Emetin

Các khí đẩy trong khi dùng

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng

Các phenothiazin, đặc biệt

thioridazin

Lithi

Các kháng chlolinesteraza

Papaverin

Daunomycin

Adriamycin

Lincomycin (tiêm tĩnh mạch)

F. Hạ huyết áp (xem cả loạn nhịp tim)

Nitroglycerin

Các phenothiazin

Morphin

Các thuốc lợi tiểu

Máu có citrat

Levodopa

Nifedipin

Verapramil

G. Tăng huyết áp

Các thuốc uống chống thụ thai

Các thuốc tác dụng giống thần kinh giao cảm

Ngừng thuốc clonidin

Các chất ức chế monnoamin oxidaza với các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm

Các chất chống trầm cảm b vòng với các chất tác dụng giống thần kinh giao cảm

Các corticosteroid

ACTH

Phemylbutazon

H. Bệnh huyết khối tắc mạch

Các thuốc uống chống thụ thai

VII. Hô hấp

A. Xung huyết mũi

Reserpin

Guanethidin

Isoproterenol

Các thuốc uống chống thụ thai

Lạm dụng thuốc tản máu

B. Ức chế hô hấp

Các aminoglucozid

Các polymixin

Trimethaphan

Các thuốc an thần

Các thuốc ngủ

C. Tắc đường dẫn ra khí (co thắt phế quản, hen, xem thêm phản vệ)

Các thuốc chẹn bêta

Các thuốc chống viêm không steroid như aspirin, indomethacin

Các thuốc tiết cholin

Tartrazin (thuốc có phẩm màu vàng)

Các penicillin

Streptomycin

Pentazocin

D. Các thâm nhiễm phổi

Amiodaron

Nitrofurantoin

Methysergid

Bleomycin

Chlorambucin

BCNU

Procarbazin

Busulfan

Melphalan

Cyclophosphamid

Azothioprin

Methotrexat

MitomycinC

Các sulfamid

E. Phù phổi

Heroin

Methadon

Hydrochlorothiazid

Propoxyphen

Chất cản quang

VIII. Dạ dày, ruột

A. Loạn màu răng

Tetracyclin

B. Tăng sản lợi

Phenytoin

C. Loét miệng

Aspirin

Isoproterenol (dưới da)

Các thuốc độc tế bào

Panereatin

Tím gentian

D. Rối loạn vị giác

Penicillamin

Các biguanid

Griseofulvin

Metronidazol

Lithi

Rifampin

Captopril

E. Khô miệng

Các thuốc kháng cường cholin

Levodopa

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng

Clonidin
Methyldopa

F. Viêm tấy tuyến nước bọt
Phenybutazon
Guanethidin
Bethanidin
Bretylium
Clonidin
Các iodua

G. Loét dạ dày hoặc chảy máu
Aspirin
Phenylbutazon
Indomethacin
Acid ethacrynic
Reserpin (liều cao)

H. Loét ruột
Kali clorua bọc đường

I. Buồn nôn hoặc nôn
Digitalin
Các thuốc dạng thuốc phiện
Các estrogen
Levodopa
Kali clorua
Sắt II sulfat
Aminophyllin
Các tetracyllin

J. Ỉa chảy hoặc đau bụng
Lincomycin
Clindamycin
Các kháng sinh có phổ rộng
Magiê trong các thuốc kháng acid
Guanethidin
Debrisoquin
Methyldopa
Reserpin
Digitalin
Colchicin
Các thuốc tẩy
Các tá dược lactoza

K. Táo bón hoặc tắc ruột
Các chất chẹn hạch
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Các phenothiazin
các thuốc dạng thuốc phiện
Nhôm hydroxid
Ca lci carbonat
Bari sulfat
Các nhựa trao đổi ion
Sắt II sulfat

L. Hấp thụ kém
Các kháng sinh có phổ rộng
Neomycin
Cholestyramin
Colchicin
Acid p-aminosalicyli
Các biguamid
Phenytoin
Primidon
Phenobarbital
Các thuốc độc tế bào

M. Viêm tụy
Các corticosteroid
Các thiazid
Azathioprin
Các thuốc uống chống thụ thai
Các sulfamid
Các thuốc dạng thuốc phiện
Furosemid
acid ethacrinic

N. Tổn thương tế bào gan lan tỏa
Halothan
Methoxyfluran
Methyldopa
Isoniazid
Rifampin
Acid aminosalicylic
Ethionamid
Phenytoin và các hydantoin khác
Acetaminophen (paracetamol)
Các salicylat
Allopurinol
Các sulfamid
Các tetracyclin
Erythromycin estolat
Ketoconazol
Propylthiouracil
Methimazol
Oxyphenisatin
Methotrexat

Pyridium
Propoxyphen
Các chất ức monoamin monoxydaza
Natri valproat
Nitrofurantoin
Aprindin

O. Vàng da ứ mật
Các phenothiazin
Các androgen
Các steroid đồng hóa
Các thuốc chống thụ thai
Erythromycin estolat
Chlorprofamid
Các muối vàng
Methimazo l
Acetohexamid
Nitrofurantoin

IX. Thận

A. Hội chứng hư thận
Penicillamin
Các muối vàng
Phenindion
Probenecid
Captopril

B. Hoại tử quản cầu
Amphotericin B
Các aminoglucozid
Các polymixin
Các cephalosporin
Colistin
Các sulfamid
Chất iod phóng xạ cản quang
Methoxyfluran
Cyclosporin

C. Viêm thận kẽ
Các penicillin, đặc biệt methicillin
Các sulfamid
Phenindion
Các thiazid
Allopurinol

D. Các bệnh thận
Do các thuốc giảm đau (như phenacetin)

E. Khuyết tật cô đặc với đa niệu
(hoặc đái tháo nhạt sinh hư thận)
Vitamin D
Lithi
Demeclocyclin
Methoxyfluran

F. Nhiễm acid ống thận
Tetracyclin bị biến chất
Amphotericin B
Acetazolamid

G. Sỏi
Acetazolamid
Vitamin D

H. Bệnh thận tắc nghẽn
Trong thận: các thuốc độc tế bào
Ngoài thận: methysergid

I. Viêm bàng quang chảy máu
Cyclophosphamid

J. Loạn chức năng bàng quang
Các kháng cường cholin
Các chất ức chế monnoamin oxydaza
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Disopyramid

X. Sinh dục (xem thêm nội tiết)

A. Carcinom âm đạo
Dietylstilbestrol (cho người mẹ)

B. Giảm sinh tinh trùng hoặc sinh trứng
Các thuốc độc tế bào

XI. Thần kinh

A. Bệnh thần kinh ngoại biên
Isoniazod
Hydralazin
Nitrfurantoin
Vincristin
Streptomycin
Polymixin, colistan
Clioquinol
Phenelzin
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Cloramphenicol
Procarbazin
Ethambutol
Ethionamid
Glutethimid
Demeclocyclin
Acid nalidixic
Tolbutamid
Chlorpropamid

Methysergid
Phenytoin
Metronidazol
Clofibrate
Cloroquin
Perhexilin
Disopyramid

B. Nhược cơ tăng lên
Các aminoglycozid
Các polymyxin

C. Các tác dụng ngoại tháp
Các butyrophenon, như haloperidol
Các phenothiazin
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Methyldopa
Levodopa
Reserpin
Metoclopramid
Các thuốc uống chống thụ thai

D. Cơn động kinh
Các amphetamin
Các thuốc hồi sức
Các phenothiazin
Isoniazid
Lidocain
Theophyllin
Các penicillin
Acid nalidixic
Physostigmin
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Vinoristin
Lithi

E. Đột quỵ
Các thuốc uống chống thụ thai

F. U não, giả (hoặc tăng huyết áp nội sọ)
Các corticosteroid
Các thuốc uống chống thụ thai
Các tetracyclin
Quá liều vitamin A

G. Nhức đầu
Hydralazin
Các bromua
Glyceryl trinitrat
Ergotamin (ngừng dùng thuốc)
Indomethacin

XII. Mắt

A. Đục giác mạc
Vitamin D
Mepacrin
Chloroquin
Indomethacin

B. Phù giác mạc
Các thuốc uống chống thụ thai

C. Đục thể thủy tinh
Các phenothiazin
Các corticosteroid
Busulfan
Clorambucil

D. Tăng nhãn áp
Các thuốc giãn đồng tử
Các thuốc giống thần kinh giao cảm

E. Bệnh võng mạc
Cloroquin
Các phenothiazin

F. Viêm dây thần kinh mắt
Clioquinol
Cloramphenicol
Streptomycin
Isoniazid
Ethambutol
Quinin
Các phenothiazin
Penicillamin
PAS
Phenylbutazon

G. Rối loạn nhìn màu
Troxidon
Các sulfamid
Streptomycin
Methaqualon
Các barbiturat
Digitalin
Các thiazid

XIII. Tai

A. Các rối loạn tiền đình
Các aminoglycosid
Quinin
Mustin

B. Điếc

Các aminoglycosid
Acid ethacrynic
Furosemid
Quinin
Bleomycin
Chloroquin
Mustin
Aspirin
Nortriptylin

XIV. Bộ cơ xương

A. Bệnh cơ hoặc đau cơ
Các corticosteroid
Clofibrat
Các thuốc uống chống thụ thai
Amphotericin B
Carbenoxolon

B. Các rối loạn xương

1. Loãng xương
Các corticosteroid
Heparin

2. Nhuyễn xương
Các thuốc chống co giật
Glutethimid
Nhôm hydroxyd

XV. Các rối loạn tâm thần

A. Các phản ứng giống tâm thần phân liệt hoặc dạng paranoia
Các amphetamin
Acid lysergic
Levodopa
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Các thuốc ức chế tế bào đơn nhân-amin oxydaza
Các bromua
Các corticosterid

B. Trầm cảm
Các thuốc chống tăng huyết áp tác dụng lên thần kinh trung ương
Propanolol
Các corticosteroid
Ngừng thuốc amphetamin
Levodopa

C. Hứng cảm nhẹ, thao cuồng hoặc các phản ứng kích thích
Levodopa
Các thuốc giống thần kinh giao cảm
Các corticosteroid
Các chất ức chế MAO
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng

D. Các trạng thái ảo giác
Amantadin
Các thuốc ngủ, thuốc mê
Pentazocin
Propanolol
Levodopa
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng
Meperidin

E. Các trạng thái mê sảng hoặc lú lẫn
Digitalin
Các thuốc kháng cường cholin
Các bromua
Các thuốc an thần và thuốc ngủ
Các phenothiazin
Các thuốc chống trầm cảm
Các corticosteroid
Isonniazid
Isoniazid
Levodopa
Amantadin
Các penicillin
Aminophyllin
Methyldopa

F. Các rối loạn giấc ngủ
Các thuốc gây chán ăn
Levodopa
Các thuốc ức chế monoamin oxydaza
Các thuốc giống giao cảm

G. Tình trạng ngủ gà
Các thuốc chữa lo âu
Các thuốc an thần mạnh
Các thuốc chống trầm uất ba vòng
Các thuốc kháng histamin
Methyldopa
Clomidin
Reserpin

66. SINH LÝ HỌC VÀ DƯỢC LÝ HỌC CỦA HỆ THỐNG THẦN KINH THỰC VẬT

CẤU TRÚC CHỨC NĂNG CỦA HỆ THỐNG CHỨC NĂNG THỰC VẬT

Hệ thống thần kinh thực vật điều khiển cơ trơn của mạch máu và tạng, các tuyến ngoại tiết và nội tiết và các tế bào nhu mô của các hệ thống cơ quan khác nhau. Hoạt động ở mức độ dưới ý thức, hệ thống thần kinh thực vật đáp ứng nhanh và liên tục đối với mọi biến động của hàng tính nội môi. Nhiều chức năng được điều hòa bởi hệ thống này, bao gồm cả việc phân phối dòng máu, và duy trì sự tưới máu cho các mô, sự điều hòa huyết áp, sự điều hòa thể tích và thành phần của dịch ngoại bào, sự tiêu năng lượng của cơ thể và sự cung cấp vật chất và sự điều hòa các cơ trơn của tạng và các tuyến.

Đáp ứng của hệ thống thần kinh thực vật, cũng giống như của hệ thần kinh thân thể, được phát động tức thời và biến đi ngay, trái ngược với tác dụng chậm hơn và kéo dài của các hormon tuần hoàn trong máu. Hệ thống thần kinh thực vật, giống như các tuyến nội tiết, điều hòa mức độ của các quá trình có hoạt tính nội tại, trong bản thân nó, trong khi hệ thống thần kinh thân thể tạo ra các đáp ứng mới. Tuy rằng một số đáp ứng của hệ thống thần kinh thực vật là khu trú, nhiều đáp ứng có tính chất lan tỏa và ảnh hưởng tới nhiều bộ phận thực hiện ở nhiều cơ quan. Mối tương quan giữa hệ thống thần kinh thực vật và hệ thống tuyến nội tiết có thể lấy tuyến tủy thượng thận làm ví dụ. Tuyến này về nhiều phương diện, giống như một nơron hậu hạch giao cảm, bài tiết một hormon (epinephrin) vào dòng máu, tới tác động lên những cảm thụ quan của adrenalin ở nhiều nơi trong cơ thể.

CẤU TRÚC GIẢI PHẪU Các nơron của thần kinh thực vật nằm trong các hạch ngoài hệ thống thần kinh trung ương, phát ra những sợi thần kinh thực vật hậu hạch, điều khiển các tạng, các mô của cơ thể. Hoạt tính của các sợi thần kinh thực vật thì được điều hòa bởi hệ thống thần kinh trung ương phù hợp với những xung động đi vào. Sau khi tích hợp ở trung tâm, một thông tin đáp ứng được phát ra theo thần kinh thực vật điều hòa sự hoạt động của đa số hệ thống cơ quan phù hợp với nhu cầu của cơ thể với tư cách một tổng thể. Những đường liên hệ giữa vỏ não với những trung tâm thực vật trong trục thần kinh phối hợp luồng thần kinh thực vật đi ra với những chức năng trí tuệ cao cấp.

Sự khác biệt giữa giao cảm và phó giao cảm Nơron tiền hạch của hệ thống thần kinh phó giao cảm rời hệ thống thần kinh trung ương trong những dây thần kinh sọ não số 3,7,9 và 10 và trong các dây thần kinh cùng số 2 và 3, trong khi nơron của hệ thần kinh giao cảm rời tủy sống giữa đốt lưng 1 và thắt lưng 2. Những đáp ứng với kích thích giao cảm và phó giao cảm thường là đối lập nhau, ví dụ tác dụng ngược nhau trên nhịp tim và nhu động ruột. Những đáp ứng đối lập này đã được phối hợp chặt chẽ với nhau trong hệ thống thần kinh trung ương, khiến cho những biến đổi chung kết của hoạt tính giao cảm và phó giao cảm, thường là ngược nhau, khiến cho sự điều hòa bằng đáp ứng thần kinh thực vật trở nên chính xác hơn là chỉ có riêng một hệ thống hoạt động.

Chất truyền đạt thần kinh Acetylcholin (ACh) là chất dẫn truyền thần kinh tiền hạch của cả hai phần của hệ thống thần kinh thực vật, cũng là chất dẫn truyền thần kinh hậu hạch của những nơron phó giao cảm. Những dây thần kinh bài tiết ACh được gọi là tiết cholin. Norepinephrin (NE) là chất dẫn truyền thần kinh của những nơron hậu hạch giao cảm, những dây thần kinh này gọi là tiết adrenalin. Những nơron hậu hạch giao cảm điều khiển tuyến mồ hôi (và có thể là một số mạch máu nuôi cơ xương) lại thuộc loại tiết cholin.

HỆ THỐNG THẦN KINH THỰC VẬT VÀ TỦY THƯỢNG THẬN

CATECHOLAMIN Cả ba chất catecholamin tự nhiên, NE, *epinephrin* (E) và d*opamin,* hoạt động như chất truyền đạt thần kinh trung ương. NE, chất dẫn truyền thần kinh của những đầu tận cùng của hậu hạch giao cảm, có tác dụng địa phương, ở những vùng lân cận, sát chỗ được bài tiết. E là hormon lưu thông trong máu của tuyến tủy thượng thận, ảnh hưởng tới quá trình chung trong cơ thể. Cũng còn có một hệ thống tiết dopamin ngoại vi nhưng chưa

được xác định chi tiết.

Sinh tổng hợp (Hình 66-1) Các catecholamin được tổng hợp từ acid amin tyrozin, chất này sau đó bị hydroxyl hóa để tạo dihydroxyphenylalanin (dopa), khử carboxyl tạo dopamin và hydroxyl hóa ở vị trí beta của chuỗi bên tạo NE. Bước khởi đầu, sự hydroxyl hóa tyrozin, khống chế và được điều hòa sao cho tổng hợp dopa phù hợp với bài tiết NE. Sự điều hòa này được thực hiện bằng việc kìm hãm cả số lượng và hoạt tính của tyrozin-hydroxylaza. Trong tủy thượng thận và trong những nơron trung ương, dùng E như là là chất dẫn truyền thần kinh, NE bị N-methyl hóa bởi enzym phenylethanolamin-N-methyltransferaza (PNMT). Phần lớn máu tưới tủy thượng có chứa nhiều corticoid do vỏ thượng thận bài tiết, và vì rằng PNMT của thượng thận thì bị điều hòa bởi glucocorticoid, khả năng sản xuất E của tủy thượng thận có thể có liên quan với vị trí chiến lược của nó trong vỏ thượng thận.

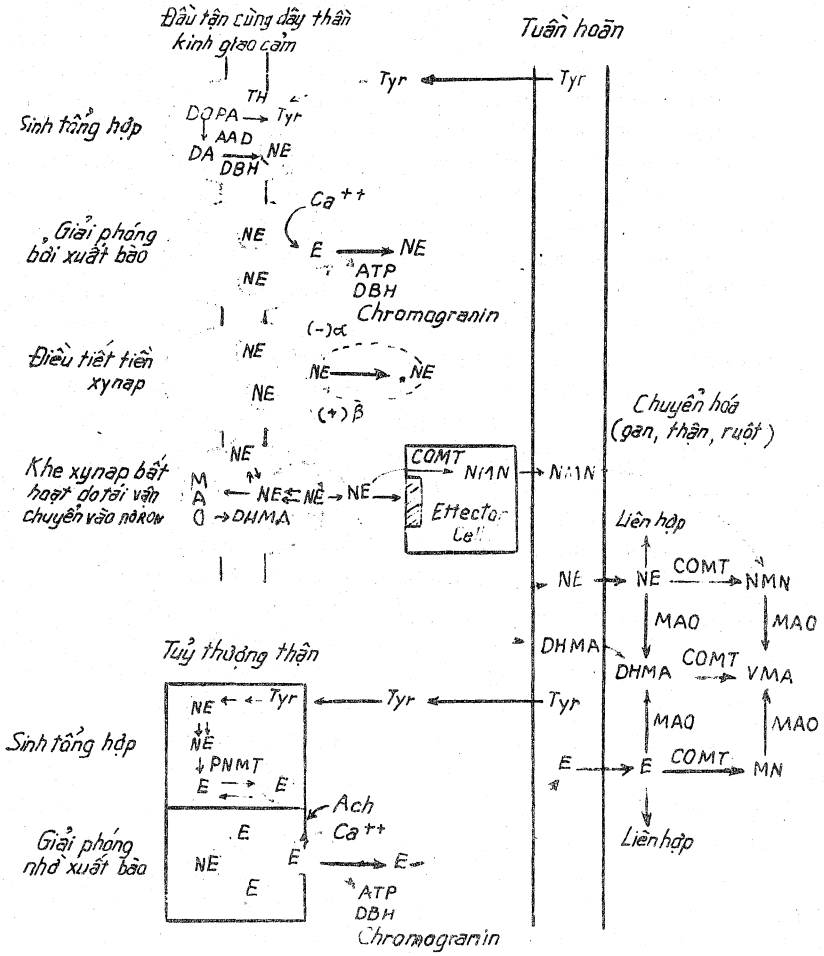
Chuyển hóa của catecholamin (Hình 66-1). Chuyển hóa catecholamin phần lớn nhờ vào sự O-methyl hóa ở nhóm metahydroxyl và sự khử amin oxy hóa. O-methyl hóa ở nhóm được xúc tác bởi enzym catechol-O-methyltransferaza (COMT), còn khử amin oxy hóa thì bởi monoamin oxydaza (MAO). COMT trong gan và thận cần cho chuyển hóa của catecholamin tuần hoàn. MAO, một enzym của ty lạp thể có mặt trong hầu hết các mô, kể cả đầu tận cùng của dây thần kinh, có vai trò ít quan trọng hơn đối với chuyển hóa của catecholamin tuần hoàn, nhưng lại quan trọng trong việc điều hòa số lượng catecholamin dự trữ trong những đầu tận cùng của dây thần kinh giao cảm ngoại vi. Nhưng metanephrin và acid 4-hydroxy-3-methoxymancelic (VMA) là những sản phẩm cuối cùng chủ yếu của chuyển hóa E và NE. Acid homovanilic (HVA) là sản phẩm cuối cùng của chuyển hóa dopamin.

Tích lũy và giải phóng catecholamin Cả trong tủy thượng thận và trong đầu tận cùng của dây thần kinh giao cảm, catecholamin đều được tích lũy dưới dạng hạt nội bào và được giải phóng bằng phương pháp xuất bào (exocytosis). Kho dự trữ lớn trong các mô này là một dự trữ sinh lý học quan trọng đảm bảo cung cấp một số lượng catecholamin cần thiết khi cơ thể phải đối mặt với những kích thích mạnh.

Tủy thượng thận Mô ưa chrom của tủy thượng thận trong cả đôi tuyến thượng thận của người bình thường nặng khoảng 1g và chứa đựng khoảng 6mg catecholamin, trong đó 85% là E. Catecholamin được duy trì ở nồng độ cao trong hạt dự trữ (ưa chrom) nhờ sự vận chuyển tích cực của màng hạt và nhờ một phức hợp dự trữ nội hạt, hình như gồm ATP, calci và một protein đặc hiệu của hạt (chromagranin A). Sự giải phóng catecholamin, dưới tác dụng của ACh của những sợi tiền hạch giao cảm, xảy ra sau khi luồng calci gây ra sự hòa tan màng của hạt dự trữ và màng của tế bào, sau đó màng của tế bào ở điểm hòa tan khép lại, dồn toàn bộ phần chứa bên trong của hạt vào khe ngoại bào, hoàn tất quá trình xuất bào (hình 66-1). Mỗi ngày, khoảng 2 đến 10% của catecholamin dự trữ trong tủy thượng thận được đổi mới.

Đầu tận cùng của giao cảm ngoại vi Những đầu tận cùng của dây thần kinh giao cảm ngoại vi tạo thành một mạng lưới hoặc một đám rối, từ đó có các sợi tận cùng đến tiếp xúc trực tiếp với các tế bào thực hiện. Tất cả NE trong các mô ngoại vi đều nằm trong các đầu tận cùng của dây thần kinh giao cảm và những mô có nhiều thần kinh chi phối chứa tới 1 đến 2 microgram trong một gram mô. NE tích lũy ở đầu tận cùng nằm trong những túi nhỏ nội bào, tương đương với những hạt ưa chrom của tủy thượng thận. MAO trong ty nạp thể của đầu tận cùng có vai trò quan trọng trong việc điều hòa tại chỗ nồng độ của NE (hình 66-1). Amin đựng trong những túi nhỏ nội bào không bị oxy hóa khử amin, nhưng amin ở trong bào tương thì bị khử amin thành những chất không hoạt tính. Sự giải phóng (NE) ra khỏi đầu tận cùng xảy ra dưới tác dụng của điện thế hoạt động lan truyền trong các sợi dây thần kinh giao cảm tận cùng (hình 66-1).

XYNAP NƠRON-TẾ BÀO HIỆU ỨNG TIẾT ADRENALIN NGOẠI VI Vận chuyển vào nơron Đầu tận cùng của dây thần kinh giao cảm ngoại vi có một hệ thống vận chuyển amin, vận chuyển tích cực các amin từ dịch ngoại bào vào. Nhiều amin tự nhiên và tổng hợp tham gia vào quá trình này. Việc vận chuyển và tái vận chuyển của NE, bài tiết tại chỗ, vào nơron chấm dứt tác dụng truyền đạt thần kinh và tham gia vào việc giữ hằng định dự trữ NE (hình 66-1).



Hình 66-1. *Sinh tổng hợp, giải phóng và chuyển hóa catecholamin. Phía trên của sơ đồ trình bày đầu tận cùng của dây thần kinh giao cảm, những chỗ phình trên hình tượng trưng cho những đoạn phình được phát hiện nhờ kỹ thuật mô hóa huỳnh quang, nơi có nồng độ cao của chất dẫn truyền thần kinh. Quá trình sinh tổng hợp, giải phóng, điều tiết và tái vận chuyển vào nơron được trình bày theo thứ tự chỉ là để chứng minh cho những giả thiết trong cơ thể mà thôi, chúng xảy ra xen kẽ nhau. Phần dưới trình bày tế bào ưa chrom của tủy thượng thận (TH=tyrozin hydroxylaza, AAD= acid-amino decarboxylaza, DA=dopamin, DBH=dopamin beta-hydroxylaza, Ne=norepinephrin, PNMT=phenylethanolamin-N- methyltransferaza, E=epineprin, COMT=catechol-O-methyltransferaza NMN=normetanephrin, MAO=monoamin oxydaza, DHMA= acid 3,4-dihydroxymandelic, VMA=acid 3-methoxy-4-hydroxymandelic).*

Điều tiết tiền xynap Nhiều yếu tố có ảnh hưởng vào mối liên quan giữa dẫn truyền xung động thần kinh với giải phóng NE. Nhiệt độ thấp, acid hóa, chẳng hạn, làm giảm số lượng NE giải phóng bởi những xung động giao cảm. Nhiều tác nhân hóa học tác động lên đầu tận cùng giao cảm (được gọi là tiền xynap) làm thay đổi sự dẫn truyền giao cảm bằng cách làm thay đổi số lượng NE được giải phóng dưới tác dụng của những xung động thần kinh. Điều tiết tiền xynap có thể là ức chế hoặc tăng cường. Một số chất điều tiết, ví dụ catecholamin và ACh, có thể vừa ức chế vừa tăng cường giải phóng NE,

những tác dụng ngược nhau này là do thông qua những cảm thụ với adrenalin hoặc với cholin gây ra. Những chất gây *ức chế* giải phóng NE gồm có: các catecholamin (chất cảm thụ alpha), ACh (chất cảm thụ muscarin), dopamin (chất cảm thụ D2), histamin (chất cảm thụ H_2), serotonin, adenosin, encephalin và prostaglandin. Những chất *tăng cường* tiền xynap gồm catecholamin (chất cảm thụ beta), ACh (chất cảm thụ nicotin) và angiotensin II. Ý nghĩa tổng quát của điều tiết tiền xynap cũng như tầm quan trọng của các yếu tố còn đang được nghiên cứu.

CHẤT CẢM THỤ VỚI ADRENALIN Ở TIỀN XYNAP Catecholamin làm giải phóng NE do tác động lên chất cảm thụ alpha tiền xynap trong một hệ thống điều hòa ngược âm tính cổ điển. Cơ chế điều hòa ngược bị phức tạp hóa bởi những chất cảm thụ beta tăng cường giải phóng NE. Có hai giả thuyết được nêu lên để giải thích bằng cách nào những tác dụng đối lập nhau của alpha và beta lại tích hợp được với nhau trong điều kiện sinh lý. Một giả thuyết cho rằng tác dụng thông qua chất cảm thụ beta xảy ra với những nồng độ thấp, trong khi thông qua chất cảm thụ alpha xảy ra ở những nồng độ cao hơn. Vì vậy, khi kích thích nhẹ thần kinh giao cảm, làm nồng độ NE trong khe xynap thấp, thì tác dụng điều hòa ngược dương tính qua beta mạnh hơn, làm tăng cường giải phóng NE.

Ngược lại, khi thần kinh giao cảm bị ở mức độ mạnh hơn, nồng độ NE trong khe xynap cao, cơ chế điều hòa ngược âm tính qua cảm thụ alpha chiếm ưu thế, bài tiết NE sẽ bị ức chế. Theo giả thuyết kia, cảm thụ beta tiền xynap nhậy cảm với E hơn là với NE. Vì vậy, E lưu thông trong máu có thể kích thích beta gây tăng bài tiết NE và làm dẫn truyền giao cảm.

CHẤT CẢM THỤ CHOLIN TIỀN XYNAP Mặc dù đã chứng minh được cả tác dụng ức chế lẫn tăng cường của ACh lên giải phóng NE, nhưng tác dụng ức chế của ACh, thông qua cảm thụ muscarin, với nồng độ Ach thấp, có lẽ thường xảy ra trong điều kiện sinh lý, nên có vẻ có ý nghĩa sinh lý học quan trọng hơn. Tác dụng ức chế ngoại vi của ACh lên truyền đạt thần kinh qua adrenalin này có thể làm tăng cường những biến đổi đối lập của các dòng phó giao cảm và giao cảm từ trung tâm đi ra, thường có mặt trong rất nhiều đáp ứng sinh lý học.

ĐIỀU HÒA TRUNG TÂM DÒNG GIAO CẢM THƯỢNG THẬN ĐI RA Những trung tâm giao cảm của não Dòng giao cảm đi ra bắt nguồn từ cấu tạo lưới của trám hành và của cầu não và những trung tâm ở trong vùng dưới đồi. Những sợi đi xuống từ những trung tâm này chuyển nơron ở sừng bên của tủy sống sang những nơron tiền hạch giao cảm. Những trung tâm giao cảm của não có hoạt tính nội tại, nhưng được điều hòa bởi nhiều kích thích, bao gồm những xung động đi từ những vùng cao nhất của não (vỏ não, hệ viền, vùng dưới đồi) và đi từ các trung tâm dưới vỏ khác và những biến đổi tính chất vật lý và hóa học của dịch ngoại bào, bao gồm nồng độ các hormon và các chất khác tuần hoàn trong máu. Những trung tâm cao hơn, có liên hệ với não, phối hợp dòng giao cảm đi ra với những chức năng trí tuệ cao cấp, những phản ứng xúc cảm và những nhu cầu của hằng định nội môi. Tuy nhiên, những nét chính của những kích thích giao cảm thượng thận mạnh là những đáp ứng tổng quát (phản ứng đánh trả hoặc bỏ chạy của Cannon) và những biến đổi kín đáo trong dòng giao cảm đi tới những hệ thống cơ quan khác nhau, ảnh hưởng tới nhiều chức năng tự chủ.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA HỆ THỐNG THẦN KINH GIAO CẢM VÀ TỦY THƯỢNG THẬN Hoạt tính của hệ thống thần kinh giao cảm và sự bài tiết của tủy thượng thận thì ngang bằng nhau nhưng không phải luôn luôn hòa hợp với nhau. Trong điều kiện kích thích giao cảm mạnh, chẳng hạn bị rét, vận động thể lực mạnh, thì tủy thượng thận tăng cường dần dần và làn tăng hiệu qủa sinh lý học của kích thích giao cảm. Trong những hoàn cảnh khác thì hệ thống thần kinh giao cảm và tủy thượng thận bị kích thích độc lập đối với nhau. Đáp ứng với tư thế thẳng đứng chẳng hạn, chủ yếu là hệ thống thần kinh giao cảm, trong khi hạ đường huyết chỉ kích thích riêng tủy thượng thận.

Điều hòa giao cảm đối với hệ tuần hoàn Hệ thống thần kinh giao cảm có vai trò chủ yếu trong điều hòa tuần hoàn. Cảm thụ áp suất trong các động mạch thân thể và động mạch phổi và trong các tĩnh mạch luôn luôn điều hòa áp suất trong mạch; những xung động đi ra, sau khi dừng lại và tích hợp trong não, điều hòa hoạt tính giao cảm để duy trì huyết áp và dòng máu tới các vùng quan trọng (hình 22-2).

CẢM THỤ ÁP LỰC CỦA ĐỘNG MẠCH Huyết áp tăng lên kích thích những cảm thụ của xoang động mạch cảnh và quai động mạch chủ. Những xung động đáp ứng, sau khi dừng lại ở trong nhân đơn độc của não, ức chế các trung tâm giao cảm não (hình 66-2). Cung phản xạ áp lực trên tạo ra một vòng điều hòa ngược âm tính làm cho sự tăng huyết áp lại dẫn tới sự ức chế dòng giao cảm từ não ra. Con đường tiết noradrenalin tương tác nhân độc tham gia vào việc ức chế giao cảm đi ra. Con đường ức chế tiết noradrenalin này bị kích thích bởi những tiết adrenalin có tác dụng alpha lên trung ương và có thể là cơ chế tác dụng của những thuộc hạ huyết áp, như clonidin chẳng hạn, chất này hoạt hóa đáp ứng hạ áp thông qua cảm thụ áp lực (chương 196). Ngược lại, khi huyết áp giảm, những xung động đi xuống làm giảm sự ức chế trung ương, kết quả là dòng giao cảm đi ra tăng lên và huyết áp động mạch tăng lên.

ÁP SUẤT TĨNH MẠCH TRUNG TÂM Những cảm thụ nằm trong thành những tĩnh mạch lớn và trong xoang cũng tham gia điều hòa dòng giao cảm đi ra. Khi huyết áp tĩnh mạch tăng lên, nó kích thích những cảm thụ này làm loại trừ các trung tâm giao cảm, còn khi huyết áp tĩnh mạch trung tâm giảm thì dòng giao cảm đi ra lại tăng lên. Người ta chưa biết được rõ cơ chế tiếp nối ở trung tâm, nhưng biết rằng những xung động đi ra được dẫn truyền trong dây phế vị (hình 66-2).

ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH GIAO CẢM Trên lâm sàng, người ta đánh giá hoạt tính giao cảm bằng cách định lượng catecholamin trong huyết tương và catecholamin và các sản phẩm chuyển hóa của nó ở trong nước tiểu. Định lượng catecholamin và các chất chuyển hóa của nó có ích cho việc chẩn đoán pheochromocytoma. (chương 326).

Catecholamin huyết tương Có thể định lượng catecholamin trong huyết tương người bằng những kỹ thuật dùng enzym phóng xạ hoặc bằng sắc ký cột có bộ phận phát hiện bằng điện. Định lượng catecholamin huyết tương cho ta những chỉ số về hoạt tính của hệ thống thần kinh giao cảm và của tủy thượng thận và đã được áp dụng rộng rãi để đánh giá hoạt tính giao cảm trên lâm sàng người. Tuy nhiên lại có những yếu tố làm thay đổi mối tương quan giữa nồng độ catecholamin huyết tương với trạng thái hoạt động của hệ thống thần kinh giao cảm, chúng làm giảm lợi ích của việc định lượng catecholamin huyết tương. Trên lâm sàng, định lượng catecholamin huyết tương chỉ được giới hạn trong thăm dò những người bệnh thiểu năng thần kinh thực vật (chương 219) và đôi khi những người nghi là bị pheochromocytoma (chương 326). Nồng độ NE huyết tương cơ sở nằm trong giới hạn từ 150 đến 350 pg/ml, nồng độ E cơ sở nằm trong khoảng 25 đến 50 pg/ml. Thời gian bán hủy của NE khỏi dòng máu khoảng 2 phút. Nồng độ NE huyết tương bị ảnh hưởng rõ rệt của nhiều yếu tố, kể cả bởi tư thế, do đó, cần phải qui định cụ thể những điều kiện khi lấy máu định lượng. Theo qui ước, máu để định lượng NE cơ sở phải được lấy từ tĩnh mạch sau khi người bệnh đã nằm ngửa, thư giãn 30 phút.

THAY ĐỔI NE HUYẾT TƯƠNG THEO TƯ THẾ Sự tăng nồng độ NE trong máu tuần hoàn ở tư thế đứng có thể được dùng làm một nghiệm pháp thích hợp để đánh giá hệ thống thần kinh giao cảm. Đứng yên trong 5 phút làm cho nồng độ NE huyết tương tăng gấp 2-3 lần. Đáp ứng bình thường này đòi hỏi một hệ thống dẫn truyền vào bình thường, những trạm dừng ở hệ thần kinh giao cảm ngoại vi lành lặn, tổn thương ở bất kỳ một trong những thành phần này đều làm giảm mức tăng của NE tuần hoàn.

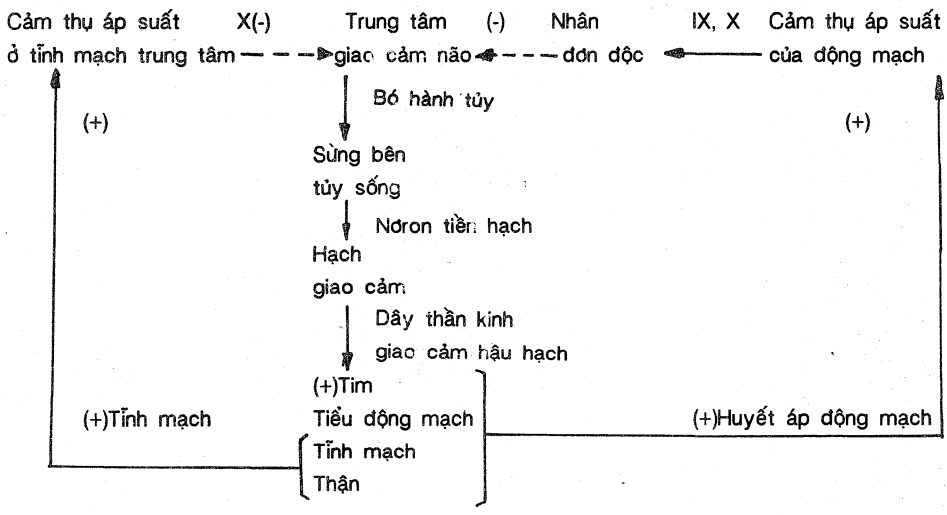
Nồng độ E huyết tương cũng phụ thuộc vào trạng thái thể chất và tinh thần của người bệnh. Thay đổi của E huyết tương trong tư thế đứng thường nhỏ. Ngược lại, hạ đường huyết và những chấn thương tinh thần lại làm nồng độ E huyết tương tăng rất lớn.

HỆ THỐNG TIẾT DOPAMIN NGOẠI VI

Ngoài vai trò truyền đạt thần kinh trong hệ thống thần kinh trung ương, dopamin còn là chất ức chế hoạt động của xoang cảnh và các hạch giao cảm. Người ta tin rằng có hẳn một hệ thống tiết dopamin ngoại vi riêng biệt. Dopamin gây ra một loạt những đáp ứng không thể gán cho việc kích thích những cảm thụ adrenalin kinh điển được: nó làm giãn cơ thắt thực quản dưới, làm chậm sự vận chuyển khỏi dạ dày, gây giãn động mạch thận và mạc treo tràng, làm ngừng bài tiết aldosteron và tăng cường bài tiết natri khỏi thận. Người ta chưa hiểu rõ lắm về cơ chế của tác dụng in vivo của dopamin. Dopamin có

vẻ không phải là một hormon tuần hoàn. Tuy chưa đưa được một bằng chứng không chối cãi được nào về những sợi thần kinh tiết dopamin ngoại vi, nhưng những sợi như vậy có thể có trong thận. Hơn thế nữa, thận còn bài tiết quá nhiều dopamin ra nước tiểu (khoảng 200 μg trong 24 giờ) khiến cho không thể giải thích là do nó lọc từ huyết tương vào được. Sự khử carboxyl của dopa, có nhiều trong huyết tương (1500 pg/ml) có thể là nguồn gốc của dopamin trong nước tiểu. Khử carboxyl của dopa còn có thể là cơ chế của tác dụng tiết dopamin ở thận và những nơi khác. Như vậy, bản chất của hệ thống tiết dopamin ngoại vi còn chưa được sáng tỏ, nhưng sự tồn tại của những mô chỉ đáp ứng duy nhất với dopamin thì có vẻ là có thật.

Hình 66-2. Điều hòa giao cảm đối với tuần hoàn. Chất cảm thụ trong tĩnh mạch và động mạch bị kích thích bởi tăng áp suất, những xung động thần kinh truyền vào được dẫn theo các dây thần kinh sọ não số 9 và 10. Kết quả cụ thể của những xung động đi vào này, sau khi dừng lại ở não, là dòng giao cảm từ trung tâm đi ra bị ức chế phản xạ điều hòa huyết áp bao gồm cả nhân đơn độc (+ = kích thích; — = ức chế)



CHẤT CẢM THỤ ADRENALIN

Catecholamin tác động lên các tế bào đích bằng cách tương tác với những *chất cảm thụ* nằm trên màng tế bào. Khi bị catecholamin kích thích tế bào. Khi chất cảm thụ adrenalin bị kích, nó khởi đầu một loạt những biến đổi nội bào, mà kết quả là là một đáp ứng có thể đo nhận được. Những hợp chất gây lên đáp ứng được gọi là *chất chủ vận;* những chất ngăn chặn sự tương tác giữa chất chủ vận với chất cảm thụ được gọi là tác *nhân phong bế chất cảm thụ adrenalin* hoặc *chất đối kháng.*

Có hai loại đáp ứng chính đối với catecholamin phản ánh sự hoạt động của hai chất cảm thụ adrenalin, được gọi là *alpha* và *beta.* Những chất chủ vận và chất đối kháng chọn lọc có thể, trong khi gây ra hoặc phong bế hiệu quả sinh lý do tác động lên một chất cảm thụ này, lại không ảnh hưởng tới những chất tác động lên chất cảm thụ kia. Cả hai loại chất cảm thụ sau này lại được chia thành những phân loại, gây ra những chức năng khác nhau và tiếp nhận hoặc bị ức chế khác nhau.

CHẤT CẢM THỤ ALPHA Chất cảm thụ adrenalin alpha gây ra co mạch, giãn ruột và giãn đồng tử. E và NE là những chất chủ vận của chất cảm thụ alpha có khả năng tương đương nhau. Người ta cũng phân biệt hai phân loại alpha 1 và alpha 2. Thoạt đầu, những chất cảm thụ adrenalin alpha ở trên màng sau xynap hoặc sau khớp nối của tế bào cảm thụ được gọi là alpha 1 trong khi những chất cảm thụ ở tiền khớp của những đầu tận cùng của thần kinh giao cảm được gọi là alpha 2. Nhiều quá trình (hậu xynap) không thần kinh, có tính chất cộng xung

động, có vẻ là do chất cảm thụ alpha 2. Chất cảm thụ alpha 1 gây ra những hiệu quả cổ điển alpha bao gồm co mạch; phenylephrin và methoxamin là những chất chủ vận alpha 1 chọn lọc và prazosin là chất đối kháng alpha 1 chọn lọc. Chất dẫn truyền thứ nhì của những đáp ứng qua alpha 1 chưa được xác định chắc chắn, nhưng có thể là sự thay đổi của nồng độ calci nội bào hoặc sự chuyển hóa của phosphatidyl trong màng. Chất cảm thụ alpha 2 gây ra những ức chế tiền xynap của NE do những thần kinh giao cảm bài tiết và những đáp ứng khác bao gồm việc ức chế giải phóng ACh khỏi những sợi thần kinh tiết cholin, ức chế phân giải lipid ở những tế bào mỡ, ức chế bài tiết insulin, kích thích kết tụ tiểu cầu và, có thể là, khởi đầu sự co mạch. Những chất chủ vận chọn lọc của alpha 2 bao gồm clonidin và alpha-methylnorepinephrin; chất sau được tạo ra từ alpha-methyldopa in-vivo, chúng gây ra hiệu quả chống tăng huyết áp do tác động lên chất cảm thụ alpha 2 của những trung tâm giao cảm điều hòa huyết áp. Yohimbin là một chất đối kháng chọn lọc của alpha 2. Chất dẫn truyền thứ nhì của alpha 2 là sự ức chế hoạt tính adenyl-cyclaza và sự giảm nồng độ AMP vòng nội bào.

CHẤT CẢM THỤ BETA CỦA ADRENALIN Những hiệu quả sinh lý liên quan với đáp ứng của chất cảm thụ beta bao gồm việc tăng nhịp tim và lực co cơ tim, giãn mạch, giãn phế quản và phân giải lipid. Đáp ứng của cảm thụ alpha 2 cũng có thể được chia thành 2 loại. Đáp ứng của cảm thụ beta 1, bằng nhau đối với E và NE, gây ra kích thích tim và phân giải lipid. Chất cảm thụ beta 2 thì đáp ứng với E mạnh hơn là với NE và gây ra giãn mạch và giãn phế quản. Isoprotereno! và propanolol phong bế cả chất cảm thụ beta 1 lẫn beta 2. Những chất chủ vận và chất đối kháng chọn lọc tương đối được dùng trong điều trị khi đáp ứng mong muốn bao gồm cả hai loại, nhưng có một phân loại mạnh hơn.

Chất dẫn truyền thứ nhì cho hầu hết, nếu không nói là tất cả, của những đáp ứng của chất cảm thụ beta là AMP vòng (xem chương 67). Ở nhiều mô đã chứng minh được mối tương quan giữa số lượng chất cảm thụ beta với sự hoạt hóa adenyl-cyclaza và giữa sự tích tụ AMP vòng nội bào với đáp ứng sinh lý. Trong khi ở một vài hệ thống sự hoạt hóa hệ thống enzym theo trình tự bao gồm sự phosphoryl hóa qua AMP vòng đi đôi với sự kích thích chất cảm thụ beta và đáp ứng sinh lý, thì ở nhiều mô, hiện tượng phân tử gây ra đáp ứng qua chất cảm thụ beta chưa được biết rõ.

CHẤT CẢM THỤ DOPAMIN Chất cảm thụ với dopamin, khác với chất cảm thụ alpha và beta của adrenalin, có mặt trong hệ thống thần kinh trung ương và ngoại vi và nhiều mô không phải là thần kinh. Hai loại chất cảm thụ của dopamin gây ra chức năng khác nhau qua những chất dẫn truyền thứ nhì khác nhau. Dopamin có khả năng là chất chủ vận cho cả hai loại chất cảm thụ; phenothiazin và thioxanthen là những chất đối kháng. Chất cảm thụ 1 của dopamin gây ra giãn mạch thận, mạc treo, mạch vành và mạch não. Tác dụng được gây ra bởi sự hoạt hóa adcyl-cyclaza và tăng AMP vòng nội bào. Fenoldopam là chất chủ vận chọn lọc của chất cảm thụ 1 của dopamin. Chất cảm thụ 2 của dopamin ức chế sự dẫn truyền trong hạch giao cảm do tác động lên màng tiền xynap (hình 66-1), ức chế giải phóng prolactin khỏi tuyến yên, và gây nôn. Chất dẫn truyền thứ nhì cho một số quá trình đáp ứng với dopamin 2 là do ức chế adenyl-cyclaza. Những chất chủ vận chọn lọc của chất cảm thụ 2 của dopamin là bromocriptin, lergotril và apomorphin trong khi những chất butyrophenon, như halolpendol (hoạt động trong hệ thống thần kinh) và domperidon (không vượt qua được hàng rào máu-não) và chất benzamid, sulpirid là những chất đối kháng chọn lọc của dopamin 2.

ĐIỀU HÒA CHẤT CẢM THỤ VỚI ADRENALIN Những chất chủ vận và chất đối kháng của chất cảm thụ với adrenalin, được đánh dấu phóng xạ, đã được dùng như những chất ligand để nghiên cứu chất cảm thụ với adrenalin. Kết hợp với những nghiên cứu trên tính mẫn cảm của các mô ngoại vi, những nghiên cứu này chứng minh rằng chất cảm thụ với adrenalin thay đổi trong nhiều điều kiện sinh lý. Sự tác động kéo dài của những chất chủ vận của cảm thụ alpha và beta làm giảm số lượng chất cảm thụ tương ứng ở những tế bào đích. Tuy rằng những cơ chế hóa sinh chưa được làm sáng tỏ, sự vận chuyển của chất cảm thụ beta vào trong nội bào khi tế bào chịu tác động của chất chủ vận gợi ý rằng sự vận chuyển vào trong này đã làm giảm số lượng chất cảm thụ. Sự thay đổi của nồng độ chất chủ vận cũng ảnh hưởng lên ái tính của chất cảm thụ đối với chất chủ vận. Những cảm thụ với adrenalin có tác dụng qua adenyl-cyclaza (chất cảm thụ beta, chất cảm thụ alpha 2) tồn tại dưới hai trạng thái có ái tính cao

và thấp; tác động của chất chủ vận làm giảm số lượng những cảm thụ có ái tính cao. Sự thay đổi ái tính này được gọi là điều hòa đồng thể. Sự thay đổi mật độ và ái tính của chất cảm thụ với adenalin dưới tác dụng của các chất chủ vận được coi như là nguyên nhân góp phần làm giảm đáp ứng sinh lý của những mô đáp ứng khi chịu tác động kéo dài của chất chủ vận, một hiện tượng được gọi là *miễn dịch nhanh (tachyphylaxis)* hoặc *giải mẫn cảm (desensitization).*

Những cảm thụ adrenalin còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác, ngoài những chất chủ vận adrenalin, cái được gọi là điều hòa không đồng thể. Sự tăng hoạt tính của chất cảm thụ alpha của adrenalin, có thể làm tăng cường đáp ứng alpha xảy ra trong môi trường lạnh. Hormon tuyến giáp làm tăng cường đáp ứng qua chất cảm thụ beta vì làm thay đổi số lượng chất cảm thụ và làm tăng hiệu quả của việc kết hợp vào chất cảm thụ với những đáp ứng sinh lý. Estrogen và progesteron làm thay đổi tính mẫn cảm của cơ tử cung đối với catecholamin do tác động lên chất cảm thụ alpha. Glucocorticoid có thể ảnh hưởng lên chức năng tiết adrenalin do đối lập với sự giảm của chất chủ vận đối với các cảm thụ của adrenalin do đó chống lại hiện tượng miễn dịch nhanh dưới tác dụng những kích thích bằng adrenalin liều cao.

Thay đổi tính mẫn cảm với catecholamin cũng có thể xảy ra do những thay đổi sau chất cảm thụ.

SINH LÝ HỌC CỦA HỆ THỐNG GIAO CẢM - THƯỢNG THẬN Catecholamin ảnh hưởng lên tất cả các hệ thống cơ quan chính. Các đáp ứng xảy ra sau vài giây trong những đáp ứng do hệ thống nội tiết hoặc do số đông những hệ thống điều hòa các quá trình của cơ thể chỉ xảy ra sau nhiều phút, giờ, ngày. Hơn thế nữa, hệ thống giao cảm - thượng thận có thể đáp ứng sớm hơn những nhu cầu sinh lý. Sự tăng cường hoạt động tính giao cảm - thượng thận trước lúc vận động thể lực nặng chẳng hạn, làm giảm nhẹ tác động của vận động lên nội môi.

TÁC DỤNG TRỰC TIẾP CỦA CATECHOLAMIN

Hệ thống tuần hoàn Catecholamin gây co mạch dưới da, niêm mạc, tạng, thận do tác động qua chất cảm thụ alpha. Vì mạch vành và mạch não co không đáng kể nên dòng máu đi qua các khu vực này vẫn được duy trì. Ý nghĩa thích nghi của sự ưu tiên cho tim và não thì đã rõ, ở hai cơ quan này, chuyển hóa, liên quan với dòng máu thì cao, và việc tưới máu liên tục là cần thiết cho sự tồn tại. Mạch của cơ xương chứa chất cảm thụ beta chỉ nhạy cảm với nồng độ thấp của E trong máu do đó dòng máu đến cơ xương lại tăng lên khi tủy thượng thận hoạt hóa.

Tác dụng của các catecholamin lên tim được thực hiện thông qua chất cảm thụ beta 1, làm tăng nhịp đập, tăng lực co và tăng tốc độ dẫn truyền trong tim. Sự tăng cường co bóp của cơ tim làm cho đồ thị chức năng tâm thất (hình 181-5) lệch sang trái và lên trên. Đồ thị này trình bày mối tương quan giữa công của tim với chiều dài sợi cơ tâm thất trương; mỗi khi chiều dài này tăng thì catecholamin lại làm tăng công của tim lên. Catecholamin còn làm tăng lưu lượng tim do gây co tĩnh mạch, làm tăng tuần hoàn tĩnh mạch và gây tăng lực nhĩ thu, do đó làm tăng thể tích tâm trương và tăng chiều dài sợi cơ tâm thất. Sự tăng tốc độ dẫn truyền trong hệ thống thần kinh nội tại làm cho co tâm thất đồng bộ hơn và do đó có hiệu quả hơn. Sự tăng tiêu thụ oxy ở cơ tim tăng lên do tim bị kích thích là yếu tố quan trọng trong bệnh sinh và trong điều trị thiếu máu cơ tim.

Chuyển hóa Catecholamin làm tăng chuyển hóa. Những quá trình hóa sinh và vị trí của tạo nhiệt chưa được làm sáng tỏ ở người, ở ty lạp thể của những loài thú nhỏ, hô hấp của mô mỡ xám không tăng lên.

HUY ĐỘNG CƠ CHẤT Ở nhiều mô, catecholamin làm tăng sự phân giải kho dự trữ, gây ra tăng cơ chất cho các phản ứng tại chỗ, chẳng hạn sự phân giải glycogen cung cấp cơ chất cho chuyển hóa của cơ tim. Catecholamin cũng làm tăng sự giải phóng các cơ chất (glucoza, acid béo tự do, lactat) từ các kho dự trữ ở gan, mô mỡ, cơ xương, đưa vào máu tuần hoàn để sử dụng chung trong cơ thể. Tác dụng hoạt hóa các enzym xúc tác sự huy động kho dự trữ được thực hiện qua chất cảm thụ beta 1 ở mô mỡ, gây phân giải lipid, và qua chất cảm thụ alpha và beta 2 ở gan, gây phân giải glycogen và tạo đường mới. Ở xương, catecholamin làm tăng phân giải glycogen (do tác động qua chất cảm thụ beta) do đó làm tăng bài tiết lactat vào máu.

Chất lỏng và chất điện giải Catecholamin tham gia vào điều hòa thể tích và thành phần của dịch ngoại bào. Tác động trực tiếp lên ống thận, NE kích thích sự tái hấp thu natri, do đó duy trì thể tích

dịch ngoại bào. Dopamin, trái lại, gây tăng bài tiết natri, E và NE làm tăng vận chuyển kali vào tế bào, do đó chống tăng kali huyết. Tác dụng của catecholamin lên chuyển hóa calci, magie và phospho thì phức tạp và phụ thuộc vào nhiều yếu tố.

Phủ tạng. Catecholamin ảnh hưởng lên chức năng các tạng do tác động lên cơ trơn và biểu mô tuyến. Bàng quang và cơ trơn của ruột giãn ra trong khi các cơ thắt tương ứng lại co lại. Giao cảm cũng làm tăng co túi mật. Sự co cơ trơn dưới tác dụng của catecholamin giúp cho việc rụng trứng và di chuyển của trứng trong vòi trứng ở phụ nữ và cung cấp lực đẩy để phóng tinh ở nam giới. Ức chế chất cảm thụ alpha 2 của nơron tiết cholin của ruột gây ra giãn ruột. Catecholamin gây giãn phế quản do tác động qua chất cảm thụ beta 2.

TÁC DỤNG GIÁN TIẾP CỦA CATECHOLAMIN. Những đáp ứng sinh lý chậm đối với catecholamin bao gồm việc thay đổi sự bài tiết hormon và sự phân phối máu, cả hai củng cố và khuếch đại tác dụng trực tiếp catecholamin.

Hệ thống nội tiết Catecholamin ảnh hưởng tới sự bài tiết của renin, insulin, glucagon, calcitonin, parathormon, thyroxin, gastrin erythropoietin, progesteron và có thể cả của testosteron. Sự bài tiết của mỗi hormon trên được điều hòa bởi những vòng điều hòa ngược phức tạp. Trừ thyroxin và hormon sinh dục, tất cả đều là những polypeptid không nằm dưới sự điều hòa trực tiếp của tuyến yên. Sự tham gia của hệ thống giao cảm - thượng thận làm cho hệ thống thần kinh trung ương có thể điều hòa sự bài tiết của các hormon trên, đảm bảo một đáp ứng thể dịch phù hợp với nhu cầu duy trì màng tĩnh nội môi.

RENIN. Bộ máy cận tiểu cầu của thận nhận được rất nhiều sợi thần kinh điều hòa. Kích thích giao cảm làm tăng giải phóng renin do tác dụng trực tiếp lên chất cảm thụ beta độc lập với những biến đổi của mạch trong thận. Phản xạ bài tiết renin khi giảm lượng máu tuần hoàn là phản xạ giao cảm, được phát động bởi sự giảm huyết áp tĩnh mạch trung tâm. Vì renin hoạt hóa hệ thống angiotensin-aldosteron, angiotensin làm co mạch, củng cố thêm tác dụng trực tiếp của catecholamin lên mạch máu, trong khi aldosteron gây tăng tái hấp thu natri bổ sung cho tác dụng trực tiếp của catecholamin lên sự tái hấp thu này. Những yếu tố phong bế chất cảm thụ beta làm giảm bài tiết renin.

INSULIN VÀ GLUCAGON Những tiểu đảo tụy cũng tiếp nhận nhiều sợi thần kinh giao cảm. Kích thích thần kinh giao cảm tụy hoặc tăng nồng độ catecholamin tuần hoàn làm giảm bài tiết insulin và tăng bài tiết glucagon. Ức chế bài tiết insulin là do tác động qua chất cảm thụ alpha 2 còn tăng bài tiết glucagon là do tác động qua chất cảm thụ beta. Tác dụng phối hợp này đảm bảo sự huy động các cơ chất, tăng cường cho tác dụng trực tiếp của catecholamin lên sự bài tiết glucoza từ gan và sự phân giải lipid ở gan. Tuy rằng tác dụng ức chế bài tiết insulin qua tác động lên chất cảm thụ alpha chiếm ưu thế, trong một vài trường hợp, bài tiết insulin có thể tăng lên qua cơ chế tác động lên chất cảm thụ beta.

HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG CỦA GIAO CẢM - THƯỢNG THẬN TRONG NHỮNG TÌNH TRẠNG SINH LÝ VÀ SINH LÝ BỆNH ĐẶC BIỆT. Đảm bảo sự tuần hoàn. Hệ thống thần kinh giao cảm đảm bảo duy trì một sự tuần hoàn thích hợp. Ở tư thế đứng hoặc khi thể tích tuần hoàn giảm, sự giảm tuần hoàn tĩnh mạch và giảm những xung động từ các tiểu thể cảm áp của động mạch làm giảm tình trạng ức chế các trung tâm co mạch, dẫn tới tăng hoạt tính giao cảm (hình 66-2) và giảm trương lực thần kinh X. Kết quả là nhịp tim tăng lên và máu đến da, mô dưới da, niêm mạc và các tạng giảm đi. Kích thích giao cảm của thận làm tăng tái hấp thu natri và thông qua tác dụng co tĩnh mạch, làm tăng tuần hoàn tĩnh mạch. Trong những trường hợp huyết áp thấp, tủy thượng thận bị huy động, E làm tăng cường tác dụng của hệ thần kinh giao cảm. Sau bữa ăn, khi máu và dịch ngoại bào tập trung vào khu vực nội tạng bụng và đọng cả trong lòng ruột thì thần kinh giao cảm cũng bị kích thích tương tự.

Ứ MÁU DO TIM Hệ thống thần kinh giao cảm cũng đảm bảo tuần hoàn trong ứ máu do tim (chương 182). Sự co tĩnh mạch và sự kích thích giao cảm tim gây tăng cung lượng tim trong khi sự co mạch ngoại vi hướng dòng máu trực tiếp đi tới tim và não. Những tín hiệu đi vào không rõ ràng bằng khi chỉ có giảm thể tích tuần hoàn đơn thuần vì ở đây, áp suất tĩnh mạch thường tăng lên. Trong ứ máu do tim nặng, NE có thể làm giảm tác dụng đảm bảo tuần hoàn của giao cảm.

CHẤN THƯƠNG VÀ SỐC Trong chấn thương cấp tính hoặc sốc, catecholamin của tủy thượng thận bảo đảm tuần hoàn và huy động cơ chất. Người ta

đoán, nhưng chưa chứng minh được, rằng hệ thần kinh giao cảm cũng bị hoạt hóa. Trong giai đoạn mạn tính, sửa chữa sau chấn thương, catecholamin tham gia vào sự huy động cơ chất và tăng cường mức chuyển hóa.

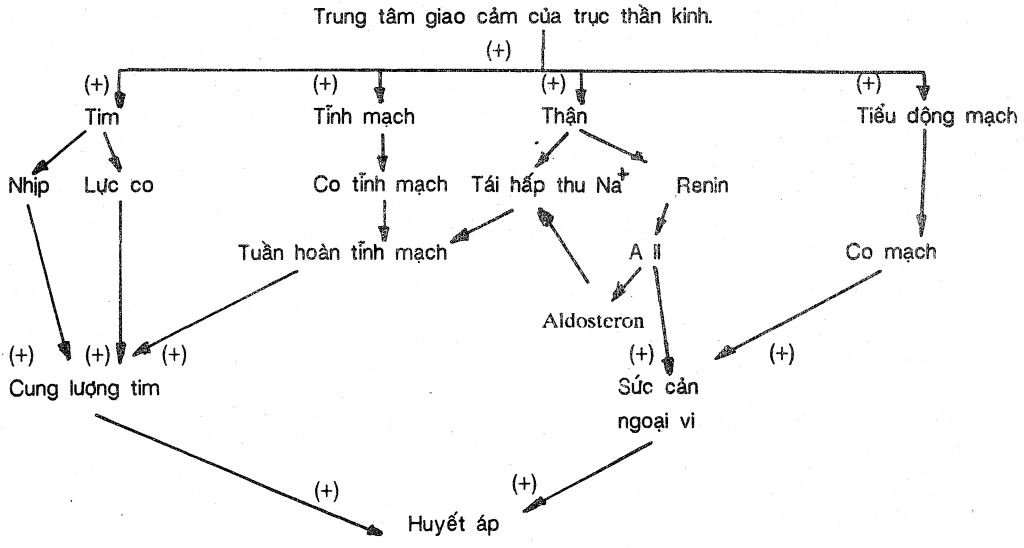
VẬN ĐỘNG THỂ LỰC Sự hoạt hóa giao cảm trong vận động thể lực làm tăng cường cung lượng tim, duy trì dòng máu và đảm bảo cung cấp cơ chất đủ đáp ứng nhu cầu tăng lên. Những yếu tố thần kinh trung ương, như là phản xạ trước lúc vận động chẳng hạn, và những yếu tố tuần hoàn, như là sự giảm áp suất tĩnh mạch chẳng hạn, phát động phản xạ giao cảm. Trong vận động thể lực vừa phải thì chỉ riêng thần kinh giao cảm bị hoạt hóa, trong vận động thể lực nặng, cả tủy thượng thận cũng bị hoạt hóa. Tình trạng thích nghi cả trong lúc nghỉ cũng như trong lúc vận động, gắn liền với sự giảm hoạt tính giao cảm.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT Hạ đường huyết gây tăng bài tiết tủy thượng thận rõ rệt. Khi mức đường huyết xuống thấp hơn mức nhịn đói qua đêm thì những nơron mẫn cảm với glucoza sẽ làm tủy thượng thận đột ngột tăng bài tiết. Bài tiết đặc biệt tăng cả khi đường huyết thấp dưới mức 50 mg/dL, lúc ấy nồng độ E trong huyết tương tăng gấp 25-50 lần mức bình thường, làm cho gan tăng bài tiết glucoza, tăng bài tiết acid béo tự do, làm giảm bài tiết insulin và ức chế cơ chế sử dụng glucoza của các tế bào cơ. Nhiều biểu hiện của hạ đường huyết, như tim nhanh, đánh trống ngực, căng thẳng thần kinh, run rẩy, mạch đập mạnh, chỉ là kết quả của tăng bài tiết E.

Bị lạnh Hệ thần kinh giao cảm có vai trò đặc biệt trong việc duy trì thân nhiệt bình thường khi sống trong môi trường lạnh. Những thể cảm thụ ở da và hệ thống thần kinh trung ương phản ứng lại với sự giảm nhiệt độ bằng cách hoạt hóa vùng dưới đồi và những trung tâm thần kinh khác làm tăng hoạt tính giao cảm. Kích thích giao cảm dẫn tới co mạch dưới da, làm giảm tỏa nhiệt. Sinh nhiệt đột ngột tăng lên do run, tăng chuyển hóa và tăng huy động cơ chất. Sự thích nghi với lạnh làm cho sinh nhiệt chuyển hóa tăng lên dưới tác dụng của kích thích giao cảm.

Chế độ ăn Nhịn đói ức chế còn ăn nhiều lại kích thích hệ thần kinh giao cảm. Giảm hoạt tính giao cảm khi đói có thể gây ra giảm mức chuyển hóa, tim đập chậm và huyết áp hạ. Tăng hoạt tính giao cảm khi ăn nhiều có thể gây tăng mức chuyển hóa.

Hình 66-3. *Tác dụng của hệ thần kinh giao cảm lên huyết áp. Kích thích (-) thần kinh giao cảm gây tăng huyết áp do tác dụng lên tim, tĩnh mạch, thận và tiểu động mạch. Kết quả chính của kích thích giao cảm là làm tăng cả cung lượng tim lẫn sức cản ngoại vi. (Theo J.B.Young, L.Landsberg, trong P.Sleight et all (eds). Scientific Foundations of Cardiology. London. Heinemann. 1981).*



Thiếu oxy Thiếu oxy mạn tính thường kèm kích thích hệ thống giao cảm - thượng thận và một vài biến đổi tim mạch trong thiếu oxy có thể có liên quan với catecholemin.

SỰ THAM GIA CỦA HỆ THẦN KINH GIAO CẢM TRONG MỘT SỐ TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ

TĂNG HUYẾT ÁP (Xem thêm chương 29 và 196) Như được trình bày trong hình 66-3, điều hòa huyết áp động mạch bao gồm mạch máu, tim và thận. Hệ thần kinh giao cảm làm tăng sức cản ngoại vi do kích thích trực tiếp lên mạch cản và do hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin. Tăng cung lượng tim là do tăng lực co cơ tim và tăng tuần hoàn tĩnh mạch, yếu tố sau là kết quả của co tĩnh mạch và tăng tái hấp thu natri ở thận. Tác dụng của tích lũy natri làm giảm khả năng bù trừ của thận đối với tăng huyết áp. Những tác nhân kháng adrenalin làm hạ huyết áp do tác dụng vào nhiều khâu như được trình bày trong hình 66-3.

Hệ thần kinh giao cảm ít nhất cũng có vai trò cho pháp trong tăng huyết áp (chương 29). Dù huyết áp tăng, hoạt tính hệ thần kinh giao cảm vẫn không bị ức chế ở người bệnh tăng huyết áp và sự điều hòa phản xạ bị cản trở một phần là do tăng ngưỡng kích thích của các cảm thụ áp suất. Thêm vào đó, tính mẫn cảm của mạch ngoại vi đối với NE lại bình thường hoặc tăng lên. Sự duy trì hoạt tính của hệ giao cảm ở người bệnh tăng huyết áp được chứng minh bởi tác dụng hạ áp của các tác nhân kháng adrenalin.

Trong lúc điều trị tăng huyết áp bằng thuốc giãn mạch và lợi tiểu, hệ thần kinh giao cảm có thể bị kích thích do sự hạ áp suất cả trong tĩnh mạch lẫn trong động mạch (hình 66-2). Hoạt tính giao cảm tăng, ngoài việc gây tăng nhịp tim còn chống lại thuốc hạ áp bằng cách hoạt hóa nhiều hệ thống đáp ứng như được trình bầy trong hình 66-3. Vì vậy những tác nhân kháng adrenalin có vai trò cơ bản trong điều trị của hầu hết người bệnh tăng huyết áp.

ĐAU THẮT NGỰC (Chương 189) Kích thích giao cảm làm tăng tiêu thụ oxy ở cơ tim do tăng nhịp tim, tăng lực co cơ tim và tăng áp suất trên thành tim. Vì vậy cơn đau thắt thường xuất hiện trong những tình trạng có liên quan với kích thích giao cảm như vận động thể lực, ăn, chịu lạnh. Thuốc phong bế beta có ích trong điều trị cơn đau thắt ngực (chương 29) vì làm giảm kích thích của giao cảm đối với tim. Co mạch do tác động qua chất cảm thụ alpha cũng có thể tham gia vào việc co mạch vành.

CƯỜNG NĂNG TUYẾN GIÁP (chương 324) Nhiều biểu hiện ngoại vi gợi ý về một tình trạng kích thích thần kinh giao cảm. Sự tăng đáp ứng với kích thích chất cảm thụ beta một phần có thể do tác dụng của cường năng giáp lên cảm thụ này. Hormon tuyến giáp ở một số mô, ở một số loài, làm tăng số lượng các chất cảm thụ, ngay cả khi không tăng số lượng thì cũng làm tăng sự gắn của chất cảm thụ vào adenyl-cyclaza, gây tăng AMP vòng làm cho đáp ứng với catecholamin tăng lên. Vì thừa hormon tuyến giáp không ức chế hệ thần kinh giao cảm (nồng độ NE trong huyết tương của người ngộ độc tuyến giáp vẫn ở mức "bình thường", đủ gây ra một đáp ứng sinh lý bị khuếch đại. Nhiều biểu hiện cường giao cảm ở ngoài cường tuyến giáp đã giảm đi khi điều trị bằng những tác nhân phong bế beta.

HẠ ÁP KHI ĐỨNG (Chương 29). Việc duy trì được huyết áp ở tư thế đứng phụ thuộc vào khối lượng máu tuần hoàn, tuần hoàn tĩnh mạch và vào sự toàn vẹn của hệ thần kinh giao cảm. Vì vậy, hạ áp khi đứng thường phản ánh sự thiếu hụt thể tích dịch ngoại bào hoặc giảm phản xạ tuần hoàn. Những bệnh của hệ thần kinh như bệnh Tabes, bệnh rỗng tủy, bệnh đái tháo đường, có thể làm hư hỏng phản xạ giao cảm do đó có thể gây hạ áp khi đứng. Mặc dù tất cả các tác nhân kháng adrenalin đều có thể làm hư hỏng phản xạ giao cảm đối với tư thế hạ áp khi đứng thường chỉ thấy rõ với những thuốc ức chế sự dẫn truyền bên trong hạch hoặc trong nơron giao cảm.

Thuật ngữ bệnh *hạ áp khi đứng vô căn* được dùng để chỉ một nhóm những bệnh có thoái hóa nơron tiền hoặc hậu hạch giao cảm. Bệnh ở hệ giao cảm ngoại vi được đặc trưng bởi nồng độ NE cơ sở thấp, trong khi bệnh ở hệ giao cảm trung ương hoặc của nơron tiền hạch giao cảm lại gắn liền với nồng độ NE cơ sở bình thường. Trong cả hai trường hợp, đáp ứng của NE huyết tương với tư thế đứng đều bị thiếu sót. Bệnh hạ áp khi đứng do tổn thương nơron tiền hạch giao cảm trong cột ttắng bên của

tủy sống thường kết hợp với những tổn thương thoái hóa của hạch đáy não và những phần khác của hệ thần kinh. Trong trường hợp sau, được gọi là *teo nhiều hệ thống* hoặc *hội chứng Shy-Drager,* hạ áp khi đứng thường kèm theo nhiều triệu chứng của bệnh Parkinson.

Điều trị bệnh hạ áp khi đứng, trừ những trường hợp vừa phải, thường là không đạt yêu cầu. Không có cách nào phục hồi lại được mối tương quan bình thường giữa giảm tuần hoàn tĩnh mạch với kích thích giao cảm. Làm tăng thể tích tuần hoàn bằng fludrocortison và một chế độ ăn mặn tùy ý kết hợp với dùng thắt lưng thích hợp và nâng đầu giường lên, sẽ duy trì được thể tích huyết tương và tuần hoàn tĩnh mạch và thường làm giảm nhẹ triệu chứng. Đôi trường hợp hiếm hoi, có thể đạt kết quả điều trị với những amin kiểu giao cảm (kể cả clonidin).

DƯỢC LÝ HỌC CỦA HỆ GIAO CẢM - THƯỢNG THẬN

Có nhiều thuốc tác động lên hệ thần kinh giao cảm hoặc tương tác với những chất cảm thụ adrenalin làm tăng hoặc giảm tác dụng của catecholamin ở những mức đặc trưng khác nhau (bảng 66-1).

AMIN KIỂU GIAO CẢM Những amin kiểu giao cảm có thể trực tiếp hoạt hóa chất cảm thụ adrenalin (tác dụng trực tiếp) hoặc làm giải phóng NE khỏi đầu tận của những sợi thần kinh giao cảm (tác dụng gián tiếp). Nhiều tác nhân có cả hai tác dụng trực tiếp và gián tiếp.

Epinephrin và norepinephrin Những catecholamin tự nhiên hoạt động chủ yếu bằng cách tác động lên chất cảm thụ adrenalin. NE được dùng để duy trì huyết áp và nâng huyết áp trong những trường hợp huyết áp thấp (chương 29). Tác dụng co mạch ngoại vi là chủ yếu tuy rằng kích thích tim cũng có. E cũng được dùng để nâng huyết áp, đặc biệt có ích trong các phản ứng dị ứng, nhất là khi có kèm phản vệ. E đối kháng với tác dụng của histamin và những chất trung gian hóa học khác trên cơ trơn của mạch và tạng và có ích trong việc điều trị bệnh co thắt phế quản.

Dopamin *Dopamin* được dùng điều trị huyết áp thấp, sốc (chương 29) và một vài bệnh tim (chương 182). Tiếp lưu với tốc độ thấp nó làm tăng lực co bóp cơ tim do trực tiếp tác dụng lên chất cảm thụ beta 1 của tim đồng thời gián tiếp tác dụng qua việc giải phóng NE từ các sợi giao cảm tim. Với nồng độ thấp, dopamin tác động trực tiếp lên chất cảm thụ dopamin của mạch thận và mạch mạc treo, gây giãn mạch và làm tăng bài tiết natri. Tiếp lưu với tốc độ cao, dopamin tác động lên chất cảm thụ alpha của adrenalin gây co mạch, tăng sức cản ngoại vi và tăng huyết áp.

Chất chủ vận của chất cảm thụ beta *Isoproterenol* là một chất chủ vận tác dụng trực tiếp lên chất cảm thụ beta, kích thích tim làm giảm sức cản ngoại vi và làm giãn cơ trơn phế quản. Nó làm tăng cung lượng tim, tăng dẫn truyền nhĩ - thất trong khi làm tăng tính tự động phát nhịp của tâm thất. Isoproterenol được dùng điều trị nghẽn tim hoặc co phế quản. *Dobutamin* là một chất cùng loại với dopamin, có tác dụng tương đối chọn lọc với chất cảm thụ beta 1, có hiệu quả tăng lực co cơ mạnh hơn là tăng nhịp, được dùng điều trị nhồi máu cơ tim, thường thì phối hợp với thuốc giãn mạch (chương 182).

CHẤT CHỦ VẬN CHỌN LỌC CỦA CHẤT CẢM THỤ BETA 2 Những chất chủ vận không chọn lọc của beta như isoproterenol hoặc epinephrin, khi được dùng điều trị co thắt phế quản đôi khi nguy hiểm do kích thích tim. Những chất chủ vận chọn lọc của beta 2 (*metaproterenol, albuterol, terbutalin* và *isoetharin)* dùng điều trị tốt hơn vì làm giãn phế quản nhưng ít tác dụng lên hệ thống tim mạch (chương 202 và 208); tính chọn lọc chỉ là tương đối, do đó, đôi khi vẫn có kích thích tim, nhất là với liều cao. *Ritodrin,* một chất chủ vận chọn lọc của beta 2 khác,được dùng làm chất an thai (cũng như terbutalin) vì làm giãn tử cung và chống đẻ non.

Chất chủ vận của cảm thụ alpha Phenylephrin và *mathoxamin* là những chất chủ vận của alpha có tác dụng trực tiếp làm tăng huyết áp do co mạch ngoại vi. Chúng được dùng để sơ bộ điều trị huyết áp thấp và những cơn mạch nhanh trên thất (chương 184), trong trường hợp sau là do làm tăng trương lực dây thần kinh số 10 qua phản xạ kích thích thể cảm thụ áp suất phenylephrin, và một hợp chất cùng tính chất là *phenylpropanolamin*, là những thành phần thường gặp trong điều trị xung huyết (thường kết hợp với thuốc kháng histamin) trong điều trị viêm mũi dị ứng hoặc nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Những amin khác giống giao cảm với tác dụng hỗn hợp *Epinephrin* vừa là chất chủ vận tác dụng trực tiếp lên cảm thụ beta, vừa có tác dụng gián tiếp lên đầu sợi thần kinh giao cảm làm giải phóng NE nguyên thủy được dùng như thuốc giãn phế quản. *Sudephedrin,* một chất cùng loại với ephedrin, có tác dụng giãn phế quản yếu và được dùng để chống xung huyết mũi. *Metaraminol* có cả tác dụng trực tiếp lẫn gián tiếp lên sợi thần kinh giao cảm và được dùng để điều trị huyết áp thấp.

Chất chủ vận dopamin *Bromocriptin,* một chất chủ vận của chất cảm thụ 2 của dopamin, được dùng để chấm dứt bài tiết prolactin (chương 321). *Apromorphin*, một chất chủ vận của chất cảm thụ 2 của dopamin khác, được dùng để gây nôn.

NHỮNG TÁC NHÂN KHÁNG ADRENALIN HOẶC KHÁNG GIAO CẢM (xem thêm chương 196).

Những tác nhân ức chế dòng giao cảm trung ương Những tác nhân chống tăng huyết áp *methyldopa, clonidin, guanaben,* làm giảm dòng giao cảm đi ra do kích thích những cảm thụ alpha trung ương (cảm thụ alpha 1), gây ra giảm dòng vận mạch đi ra. Thường gặp những tác dụng phụ trên trung ương như giảm đau. Khi dùng clonidin một cách đột ngột, có thể gặp một hội chứng đặc trưng bởi hoạt động bật quá của hệ thần kinh giao cảm gây những cơn tăng huyết áp trong pheochromocytoma. *Thuốc phiện* cũng có thể có tác đụng kháng giao cảm trung ương, tình trạng bật quá sau khi ngừng thuốc phiện cũng giống sau clonidin. *Propanolol* và *reserpin* cũng có thể có tác dụng kháng giao cảm trung ương nào đó.

Những tác nhân phong bế hạch Dẫn truyền qua hạch thần kinh có thể bị ngăn chặn bởi những thuốc phong bế xynap cholin (nicotin) giữa sợi tiền hạch và hậu hạch. Những tác nhân này ức chế cả giao cảm lẫn phó giao cảm. Chỉ có *trimethaphan* là được dùng phổ biến trong lâm sàng để điều trị cơn tăng huyết áp khi ta muốn làm giảm lực co cơ tim và gây giảm huyết áp có điều khiển (chương 197)..

Bảng 66-1. Một số thuốc thần kinh thực vật thường dùng [a, b, c]

Tác nhân	Chỉ định	Liều lượng và đường dùng	Ghi chú
CHẤT CHỦ VẬN CỦA ADRENALIN [d]			
Epinephrin Phản vệ		100-500 μg dưới da (DD) hoặc tĩnh mạch (TM) dung dịch 1/1000 của muối clorua; 25-50 μg/TM chậm 5 phút 1 lần. Chuẩn độ nếu cần	Chất chủ vận không chọn lọc alpha và beta: làm tăng huyết áp (HA), nhịp tim Giãn phế quản
Norepine-phrin	Sốc HA thấp	2-4 μg NE kiềm/phút TM Chuẩn độ nếu cần	Chất chủ vận của alpha và beta Chủ yếu gây co mạch Lọt ra ngoài mạch gây hoại tử
Isoprote-renol	Sốc tim Mạch chậm Nghẽn Nhĩ-thất Hen	0,5-5 mcg/phút TM. Chuẩn độ nếu cần Xông hít	Chất chủ vận beta không chọn lọc Tăng nhịp và lực co tim (beta 1) Bị giới hạn vì tăng nhịp tim Giãn phế quản (beta 2), còn kích thích tim
Dobutamin	CHF dai dẳng Sốc tim	2,5-25 μg/kg/phút/TM.	Chất chủ vận chọn lọc của beta 1 Tăng lực co tim hơn là nhịp tim. Cùng loại với dopamin nhưng không là chất chủ vận của dopamin

Phenyle-phrin	HA thấp	40-180 μg/phút TM	Chất chủ vận chọn lọc của alpha 1 chống lại HA khi gây mê tủy sống
	Mạch nhanh	150-800 mcg TM chậm	Tăng HA gây phản xạ hạ áp, Không được để HA tối đa vượt 160 mm Hg
Terbutalin	Hen	2,5-5 mg uống, ngày 3 lần . 0,25-0,5 mg DD Xông hít 4-5 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 Tác dụng beta 1 với liều cao
Albuterol	Hen	2-4 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần Xông hít 4-6 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 Tác dụng beta 1 với liều cao
Isoetharin	Hen	Xông hít 2-4 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 thêm một vài tác dụng beta 1
Meapro-terenol	Hen	10-20 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần Hít xông 3-4 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của beta 2 thêm vài tác dụng beta 1
Ritodrin	Dẻ non	100-350 μg TM; 10-20 mg uống 4-6 giờ 1 lần	Chất chủ vận chọn lọc của betA2 hạ kali huyết,hạ đường huyết, hạ HA, có thể làm mạch nhanh hạ đường huyết sơ sinh và hạ calci sơ sinh
CHẤT CHỦ VẬN CỦA DOPAMIN			
Dopamin	Sốc	2-5 μg/kg/phút TM (tác dụng cường Dopamin) 5-10 μg/kg/phút TM (tác dụng lên cả beta) 10-20 μg/kg/phút TM (chỉ tác dụng lên beta) 20-50μcg/kg/phút TM (chỉ tác dụng lên alpha)	Tác dụng dược lý phụ thuộc liều dùng, ở liều thấp chủ yếu gây giãn mạch mạc treo và thận Liều cao gây kích thích tim và co mạch
Bromocrip-tin	Vô kinh- tiết sữa	2,5 mg uống,ngày 2 hoặc 3 lần	Chất chủ vận chọn lọc của cảm thụ 2 của dopamin ức chế bài tiết prolactin
	To đầu chi	5-15 mg uống,ngày 3 hoặc 4 lần	Gây giảm hormon tăng trưởng ở một số nhỏ người bị bệnh to đầu chi
ỨC CHẾ DÒNG GIAO CẢM TỪ TRUNG ƯƠNG DI RA			
Clonidin	Tăng HA	0,1-0,6 mg, uống ngày 2 lần	Chất chủ vận chọn lọc của alpha 2 Tăng cường phản xạ hạ áp Ngừng đột ngột có thể gây tăng HA do bật quá

Methyldopa	Tăng huyết áp	250-500 mg uống, 6-8 giờ lần	Bị chuyển hóa do khử carboxyl và; beta hydroxyl-hóa thành alpha-methyl-NE; tác dụng chủ vận trung ương chọn lọc lên alpha 2
TÁC NHÂN PHONG BẾ NƠRON TIẾT ADRENALIN			
Guanethidin	Tăng HA	10-100 mg uống, ngày 4 lần	Tập trung vào đầu tận của sợi giao cảm. Ức chế giải phóng NE làm giảm dự trữ NE, gây hạ áp khi đứng
Bretyli	Rung thất và tim nhanh	5mg/kg TM	Ngoài việc ức chế giải phóng NE còn tác dụng trực tiếp lên tính điện của cơ tim
TÁC NHÂN PHONG BẾ BETA [e]			
Propano-lol	Tăng HA	40-160 mg uống, ngày 2 lần (hoặc cao hơn)	Phân giải lipid, không chọn lọc, liều dùng rất thay đổi
	Đau thắt ngực	10-40 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần	
	Nhồi máu cơ tim	60-80 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần	Kéo dài đời sống sau nhồi máu cơ tim
	Loạn nhịp tim	10-30 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần; 1-3 mg TM	
	Phì đại cơ tim	20-40 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần	
	pheochro-mocytoma	10-20 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần ; 0,5-2 mg TM	Do ức chế sau alpha
	Run rẩy vô căn	20-80 mg uống tid	
	Cường giáp	10-60 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần	
Metopro-lol	Tăng HA	50-200 mg uống, ngày 2 lần	Beta 1 chọn lọc, phân giải lipid
	Nhồi máu cơ tim	100 mg uống, ngày 2 lần	Kéo dài đời sống sau nhồi máu cơ tim
Nadolol	Tăng HA	80-320 mg uống, ngày 4 lần	Giữ nước, khi bệnh thận phải uống thưa ra, không chọn lọc
	Đau thắt ngực	80-240 mg uống, ngày 4 lần	
Timolol	Tăng HA	10-30 mg uống, ngày 2 lần	Phân giải lipid, không chọn lọc
	Nhồi máu cơ tim	10 mg uống, ngày 2 lần	Kéo dài đời sống sau nhồi máu cơ tim
Atenolol	Tăng HA	50-100 mg uống, ngày 4 lần	Beta 1 chọn lọc, giữ nước, khi có bệnh thận phải uống thưa ra
Pindolol	Tăng HA	5-30 mg uống, ngày 2 lần	Không chọn lọc, tăng mỡ với hoạt tính chủ vận một phần
	Đau thắt ngực	10 mg uống, ngày 4 lần	

TÁC NHÂN PHONG BẾ ALPHA

Phenoxy-benzamin	Pheochromo cytoma	10-60 mg uống , ngày 2 lần Chuẩn độ nếu cần	Phong bế alpha không chọn lọc, cạnh tranh
Phentolamin	Pheochromo-cytoma	5 mg TM (sau liều thử 0,5 mg)	Phong bế alpha không chọn lọc, có cạnh tranh
Prazosin	Tăng HA	1-5 mg uống, ngày 2 lần hoặc 3 lần	Phong bế alpha chọn lọc, có cạnh tranh
	CHF	2-7 mg uống , ngày 4lần	

TÁC NHÂN PHONG BẾ PHỐI HỢP CẢ ALPHA VÀ BETA

Labetaloi	Tăng HA	100-1200 mg uống, ngày 2 lần Chuẩn độ nếu cần 20-80 mg TM (có thể tăng tới 300 mg) 2 mg/phút truyền TM	Chất đối kháng alpha và beta cạnh tranh, kháng beta mạnh hơn

CHẤT ĐỐI KHÁNG CỦA DOPAMIN [f]

Metoclo-pramid	Mất trương lực dạ dày do đái tháo đường	10 mg uống, ngày 4 lần	Chất đối kháng cường dopamin với ưu thế hoạt tính chất chủ vận cường cholin
	Phản xạ dạ dày thực quản	10-15 mg uống, ngày 4 lần	
	Chống nôn (hóa trị liệu ung thư)	10 mg TM	

TÁC NHÂN PHONG BẾ HẠCH

Trime-thaphan	Cơn kịch phát cao HA	1-3 mg/phút TM	Chất phong bế hạch cạnh tranh, một số có tác dụng giãn mạch ức chế cả hệ thần kinh phó giao cảm và giao cảm

CHẤT CHỦ VẬN CỦA TIẾT CHOLIN

Bethane-chol	Bí tiểu tiện (không do tắc)	10-100 mg uống, ngày 3 hoặc 4 lần; 5 mg DD	Chất chủ vận lên chất cảm thụ M-2

TÁC NHÂN KHÁNG CHOLINESTERAZA [g]

Physosti-gmin	Chất phong bế tiết cholin trung tâm	1-2 mg TM (chậm)	Amin bậc ba xâm nhập hệ thần kinh trung ương tốt, có thể gây cơn o giật dùng để duy trì tác dụng trung ương của kháng bài tiết cholin của atropin hoặc tricyclic

Edrophonium	Tim nhang kịch phát trên thất	5 mg TM (sau 1 mg thử)	Gây phản xạ tăng phó giao cảm, xuất hiện sớm, kết thúc nhanh, có thể có tác dụng ngược bằng atropin

TÁC NHÂN PHONG BẾ TIẾT CHOLIN [h]

Atropin	Nhịp tim chậm và HA thấp	0,4-1 mg TM 1-2 giờ 1 lần	Ức chế cạnh tranh của cảm thụ MI và M2, phong bế những biến đổi tuần hoàn do tăng cường dây thần kinh phế vị

a- Tham khảo thông tin đầy đủ về viết đơn thuốc.

b- Không có liều dùng cho trẻ em.

c- Chỉ trình bầy những liều lượng và đường dùng thông dụng.

d: Chất chủ vận của dopamin được trình bầy tách riêng tuy rằng với liều cao, cùng là chất chủ vận của adrenalin.

e- Trên lâm sàng biểu hiện chủ yếu như những chất phong bế beta. Không phải tất cả phong bế beta đều có tác dụng FDA như trình bày trong bảng.

f- Những tác nhân chống co giật và chống loạn tâm thần cũng là chất đối kháng của dopamin; những tác nhân này không được nêu trong bảng.

g- Chất ức chế cholinesteraza được dùng chủ yếu để chống nhược cơ nặng (chương 358); những tác nhân này, amin bậc bốn, không xâm nhập được vào hệ thần kinh trung ương và không được trình bày trong bảng.

h- Một số lớn dẫn chất tổng hợp của atropin đã được dùng để (1) làm giảm hoạt động cơ học và bài tiết của ống tiêu hóa và (2) tăng dung tích bàng quang. Do có tác dụng phụ nên cũng bị hạn chế sử dụng. Một số có thể được dùng làm chất phụ tá trong điều trị bệnh loét tiêu hóa.

Tác nhân tác động lên đầu tận của thần kinh giao cảm ngoại vi Những tác nhân phong bế nơron tiết adrenalin làm giảm hoạt động thần kinh giao cảm ngoại vi do làm giảm số lượng chất dẫn truyền thần kinh. *Guanethidin,* chất hàng đầu của nhóm này, tập trung vào đầu tận của thần kinh giao cảm ngoại vi nhờ cơ chế bắt amin. Nó làm giảm sự giải phóng NE khỏi các đầu tận khi xung động thần kinh lan tới do làm giảm lượng tích lũy NE trong các hạt. Thuốc được dùng điều trị bệnh tăng huyết áp nặng dù rằng tác dụng phụ hạ áp là yếu tố hạn chế. *Bretyli,* một tác nhân có tác dụng tương tự guanethidin, dùng điều trị rung tâm thất (chương 184). Các guanethidin lẫn *Bretyli* đều bị đối kháng bởi các tác nhân tác động lên quá trình bắt amin như là amin loại giao cảm ba vòng kháng hạ áp, phenoxybenzamin, và phenothiazin. Tác dụng kháng tăng HA của guanethidin có thể bị nhanh chóng làm đảo ngược bởi những thuốc này.

Reserpin làm giảm nhẹ tác dụng của catecholamin lên đầu tận của thần kinh giao cảm, não và tủy thượng thận. Tác dụng kháng tăng HA của nó trên người thường được gán cho việc làm giảm dự trữ NE trong các đầu tận của thần kinh giao cảm. Tác dụng giảm đau và suy sụp bệnh lý là kết quả của việc giảm NE trong thần kinh trung ương.

Tác nhân phong bế cảm thụ adrenalin Các tác nhân phong bế cảm thụ adrenalin chống lại tác dụng của actecholamin ở vị trí các mô ngoại vi.

Các tác nhân phong bế chất cảm thụ alpha của adrenalin. *Phenoxybenzamin* và *phentolamin* được dùng chính trong điều trị pheochromocytoma (chương 326). Phenoxybenzamin gây ra tác dụng kéo do phong bế cạnh tranh alpha, trong khi phentolamin gây ra phong bế cạnh tranh có hồi phục. Do tác dụng nhanh nhưng ngắn, phentolamin được dùng điều trị cơn tăng HA kịch pháp sau khi thừa catecholamin, như trong pheochromocytoma, ở những người dùng thuốc ức chế monoamin-oxydaza và trong hiện tượng bật quá sau clonidin. Cả

phentolamin và phenoxybenzamin đều kháng lại cảm thụ alpha 1 và alpha 2, tuy rằng phenoxybenzamin tác dụng lên alpha 1 nhiều hơn. *Prazosin*, một tác nhân phong bế chọn lọc cảm thụ alpha 1, có tính chất giống như những chất giãn mạch tiên phát, được dùng điều trị tăng HA vô căn hoặc như tác nhân giảm gánh nặng sau nhồi máu cơ tim. Vì rằng không chất nào trong các tác nhân này tác dụng lên cảm thụ beta của adrenalin, sự kích thích không bị kìm hãm của beta có thể dẫn tới tim nhanh.

CÁC TÁC NHÂN PHONG BẾ CẢM THỤ BETA CỦA ADRENALIN Các tác nhân này chống lại tác dụng tim mạch của catecholamin trong các bệnh đau thắt ngực, tăng HA và loạn nhịp tim. Tác dụng tốt trong điều trị đau thắt ngực bắt nguồn từ việc làm giảm tiêu thụ oxy của cơ tim do làm giảm nhịp và lực co cơ tim (chương 189). Hiệu quả hạ áp của phong bế beta chưa được hiểu thấu đáo (chương 196). Giảm cung lượng tim, giảm giải phóng NE từ thần kinh giao cảm hậu hạch, giảm bài tiết renin và giảm dòng giao cảm đi ra từ trung ương có thể là cơ chế của hiện tượng trên. Tác dụng của phong bế beta trong điều trị loạn nhịp tim phụ thuộc vào việc làm giảm độ tán cực tự nhiên của các tế bào giãn nhịp trong nút xoang, và các bó dẫn truyền hưng phấn trong các nút xoang và nhĩ thất. Phong bế beta cũng có tác dụng điều trị triệu chứng cường giáp và làm giảm nhịp nhanh hoặc loạn nhịp tim trong bệnh pheochromocytoma. Chất phong bế cảm thụ beta còn có ích trong điều trị chứng đau nửa đầu run rẩy vô căn, hẹp do phì đại vô căn động mạch chủ trên và có thể trong giai đoạn sau nhồi máu cơ tim. Nhiều thử nghiệm gợi ý rằng dùng chất phong bế beta kéo dài làm giảm tỷ lệ tử vong sau nhồi máu cơ tim cấp. Cơ chế có thể bao gồm tác dụng chống loạn nhịp, phòng ngừa tái nhồi máu và giảm mức độ nhồi máu (chương 184 và 189).

TÍNH CHẤT DƯỢC LÝ CỦA TÁC NHÂN PHONG BẾ BETA Nhiều tác nhân phong bế beta (atenolol, acebutolol, metoprolol, nadolol, pindolol, propanolol, và timolol) đã được dùng ở Hoa kỳ. Những tác nhân khác (alprenolol, bevantolol, oxprenolol, sotalol...) đã được dùng ở những nước khác và đang được thử dùng ở Hoa kỳ. Tác dụng của các tác nhân này chủ yếu là ở chỗ phong bế cảm thụ beta của adrenalin. Nói chung, các tác nhân này có tác dụng lâm sàng tương tự nhau.

Tuy nhiều thuộc tính khác như tác dụng chọn lọc lên tim, tác dụng ổn định màng (gây tê tại chỗ), tác dụng kiểu giao cảm (chủ vận một phần) nội tại, và hòa tan lipid, ý nghĩa lâm sàng của những tính chất mô tả thêm này không lớn lắm. Tác dụng gây tê tại chỗ rõ nhất với propanolol tuy nhiên tác dụng ổn định màng không có ý nghĩa thiết thực trong sử dụng lâm sàng. Các tác nhân phong bế beta có khác nhau trong tính hòa tan trong nước hoặc trong lipid (propanolol, metoprolol, oxprenolol) được hấp thu ở ống tiêu hóa dễ dàng hơn, chuyển hóa ở gan, phân bố rộng hơn và xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương tốt hơn; những tác nhân hòa tan trong nước (acebutolol, atenolol, nadolol, sotalol) hấp thu khó hơn, khó chuyển hóa hơn và có thời gian bán hủy trong huyết tương dài hơn. Do đó các tác nhân hòa tan trong nước có thể dùng mỗi ngày một lần. Bệnh gan có thể kéo dài thời gian bán hủy trong huyết tương của các tác nhân hòa tan trong lipid và bệnh thận kéo dài thời gian tác dụng của nhóm hòa tan trong nước. Tính hòa tan lipid vì vậy có thể được dùng để lựa chọn loại thuốc dùng trong bệnh gan hoặc bệnh thận. Tuy các tác nhân hòa tan trong nước xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương khó hơn, những tác dụng thần kinh phụ (giảm đau, suy sụp, ảo giác) vẫn có thể được gặp như với các tác nhân hòa tan trong lipid.

Một vài chất phong bế cảm thụ beta có thể có tác dụng chủ vận với alpha. Hiện tượng đó được gọi là hoạt tính kiểu giao cảm nội tại hoặc ISA. Những tác nhân có hoạt tính chủ vận một phần (pindolol, alpredolol, oxprelol) chỉ làm nhịp tim lúc nghỉ ngơi hơi giảm hoặc không giảm nhưng ức chế mạnh sự tăng nhịp tim trong vận động hoặc sau khi dùng chủ vận beta, như isoproterenol. Hoạt tính chất chủ vận một phần có thể có tác dụng đối với những người có nhịp tim chậm lúc nghỉ ngơi. Tuy ISA cũng có thể có ích cho người bệnh suy tâm thất trái, tăng sức cản đường hô hấp, người ta chưa thấy ưu thế rõ rệt của các thuốc này so với những chất phong bế beta không có hoạt tính chủ vận một phần. Pindolol có thể gây giãn mạch vừa phải, có lẽ qua kích thích những beta ngoại vi. Về lý thuyết, ISA có thể không có lợi trong điều trị ngộ độc tuyến giáp, tăng HA do hẹp động mạch chủ trên vô căn và cơn tăng HA kịch phát.

TÁC NHÂN PHONG BẾ CHỌN LỌC BETA 1 (TIM) Propanolol, chất đứng hàng đầu những tác nhân phong bế beta không chọn lọc cả 1 lẫn 2.

Những tác nhân phong bế beta không chọn lọc gồm Iprenolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, sotalol và timolol. Metoprolol, acebutolol và atenolol có tính chọn lọc tương đối với beta 1. Tuy rằng các tác nhân co mạch ngoại vi, trên lâm sàng vẫn chưa thấy được ưu thế rõ rệt của các tác nhân này vì tính chọn lọc beta 1 chỉ là tương đối. Co phế quản vẫn xảy ra khi dùng tác nhân phong bế chọn lọc beta 1 với liều đầy đủ.

TÁC DỤNG PHỤ CỦA TÁC NHÂN PHONG BẾ BETA Bên cạnh tác dụng lên thần kinh trung ương, hầu hết phản ứng chống lại các tác nhân phong bế beta lại là kết quả của phong bế beta. Phản ứng này bao gồm việc tim chóng suy hơn ở những người bệnh mà sự bù trừ của tim phụ thuộc vào tăng cường giao cảm, sự co phế quản mạch hơn ở những người hen, sự dễ bị hạ đường huyết ở những người bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin (phong bế cơ chế điều hòa ngược qua catecholamin và ức chế phản xạ báo động đối với hạ đường huyết); sự tăng kali huyết ở những người bệnh đái tháo đường hoặc có urê huyết cao đi kèm với sự không chịu được kali; và sự tăng cường co thắt mạch vành và co thắt động mạch ngoại vi.

CÁC TÁC NHÂN PHONG BẾ TIẾT ADRENALIN KHÁC *Labetalol*, được dùng ở Hoa kỳ như tác nhân chống tăng HA, là một chất đối kháng do cạnh tranh của chất cảm thụ alpha và beta của adrenalin. Tuy tác dụng phong bế beta mạnh hơn sau khi dùng thuốc đột ngột cũng vẫn có thể thấy hạ sức cản ngoại vi. Sự giãn mạch có thể do hoạt tính chủ vận một phần của labetalol lên chất cảm thụ beta 2 trong khi không có tác dụng với beta 1 (tim).

Metoclopramid là một chất đối kháng dopamin có tính chủ vận tiết cholin. Nó thúc đẩy co bóp dạ dày, làm tăng trương lực đoạn dưới của thực quản, tăng cường bài tiết prolactin và aldosteron và chống lại tác dụng gây nôn của apomorphin. Về mặt lâm sàng nó có ích trong việc tăng co bóp dạ dày (không có tắc thực thể như trong nhược cơ dạ dày do đái tháo đường), chống lại sự trào ngược dạ dày - thực quản và chống nôn khi dùng hóa trị liệu ung thư.

HỆ THẦN KINH PHÓ GIAO CẢM

ACETYLCHOLIN Acetylcholin (ACh) là chất dẫn truyền thần kinh ở tất cả các hạch thần kinh tự động, ở đầu tận của sợi phó giao cảm hậu hạch và ở đầu tận của sợi hậu hạch giao cảm gây bài tiết mồ hôi. Enzym cholin acetyltransferaza xúc tác sự tổng hợp ACh từ acetyl-CoA, sinh ra trong đầu tận của sợi thần kinh, và từ cholin, được vận chuyển tích cực từ dịch ngoại bào vào. Trong đầu tận của sợi thần kinh tiết cholin, ACh được tích lũy trong những túi nhỏ và sẽ được giải phóng khi xung động thần kinh đi tới đầu tận, gây ra khử cực và tăng dòng calci đi vào.

Chất cảm thụ của cholin Nhiều cảm thụ của cholin có mặt trên những nơron hậu hạch, ở trong hạch và trên màng hậu xynap của những tế bào đích. Những chất cảm thụ trong hạch thần kinh và trong tủy thượng thận bị nicotin kích thích mạnh hơn *(cảm thụ của nicotin)* còn trên các tế bào đích thì là chất alkaloid muscarin *(cảm thụ của muscarin)*. Những tác nhân phong bế hạch chống lại các cảm thụ của nicotin trong khi atropin phong bế những cảm thụ của muscarin. Những cảm thụ của muscarin (M) sau đó được chia thành 2 loại. Cảm thụ M 1 nằm trong hệ thần kinh trung ương và có thể cả trong hạch phó giao cảm, cảm thụ M 2 là cảm thụ muscarin không trên nơron, nó ở trên các tế bào cơ trơn, cơ tim và biểu mô tuyến. Bethanechol là một chủ vận chọn lọc của M 2, pirenzepin, một tác nhân đang được nghiên cứu, là chất đối kháng chọn lọc của cảm thụ M 1. Chất làm bài tiết acid của dạ dày làm giảm rõ rệt. Chất dẫn truyền thứ nhì của tác dụng muscarin có thể gồm phosphatidylinositol và ức chế hoạt tính denylat cyclaza.

Acetylcholinesteraza Sự thủy phân của ACh bởi acetylcholinesteraza làm mất hoạt tính truyền đạt thần kinh ở xynap cholin. Enzym này (được coi là cholinesteraza đặc hiệu và thực) có mặt trong nơron và khác với butyrocholinesteraza. Chất sau này có mặt trong huyết tương và các mô không phải thần kinh và không tham gia chủ yếu vào quá trình bất hoạt hóa ACh ở những tế bào đích. Tác dụng dược lý của những tác nhân kháng cholineteraza là do ức chế acetylcholinesteraza thần kinh (thực).

SINH LÝ HỌC CỦA HỆ PHÓ GIAO CẢM Hệ thần kinh phó giao cảm tham gia vào sự điều hòa hệ tim mạch, ống tiêu hóa và hệ tiết niệu - sinh dục. Các mô như gan, thận, tụy và tuyến giáp cũng nhận được những sợi phó giao cảm; gợi ý rằng phó giao cảm cũng có tác dụng điều hòa chuyển hóa, tuy nhiên tác dụng điều hòa chuyển hóa của phó giao cảm không đặc trưng.

Hệ tim mạch Tác dụng phó giao cảm lên tim là thông qua dây thần kinh phế vị. ACh làm giảm mức độ khử cực tự nhiên của nút xoang và làm giảm nhịp tim. Nhịp tim trong mỗi tình trạng sinh lý là kết quả của tác dụng tương hỗ giữa kích thích giao cảm và ức chế phó giao cảm và hoạt tính tại chỗ của nút nhĩ thất. ACh cũng làm chậm dẫn truyền xung động thần kinh trong cơ tâm nhĩ trong khi rút ngắn thời kỳ trơ, một sự kết hợp những yếu tố có thể gây ra hoặc kéo dài loạn nhịp xoang. Ở nút nhĩ thất, ACh làm giảm tốc độ dẫn truyền, làm tăng thời kỳ trơ và do đó làm giảm đáp ứng của tâm thất khi rung nhĩ (chương 184). Tác dụng làm giảm lực co cơ tim của ACh có liên quan với sự ức chế tiền xynap của đầu tận của giao cảm tim cũng như sự ức chế trực tiếp lên cơ nhĩ. Cơ tâm thất ít chịu ảnh hưởng vì được phân bố rất ít thần kinh phó giao cảm. Tác dụng trực tiếp lên sức cản ngoại vi có vẻ không có vì phân bố thần kinh phó giao cảm cho các mạch ngoại vi cũng không quan trọng. Tuy nhiên hệ thần kinh phó giao cảm có thể ảnh hưởng gián tiếp tới sức cản qua ức chế giải phóng NE từ các sợi giao cảm.

Ống tiêu hóa Phó giao cảm đến ruột thông qua dây thần kinh phế vị và thần kinh chậu hông. Hệ thần kinh phó giao cảm làm tăng trương lực của cơ trơn ống tiêu hóa, thúc đẩy nhu động và làm giãn các cơ thắt tiêu hóa. ACh kích thích ngoại tiết từ các biểu mô tuyến và thúc đẩy sự bài tiết gastrin, secretin và insulin.

Hệ thống niệu dục và hô hấp Thần kinh phó giao cảm chậu hông điều khiển bàng quang và cơ quan sinh dục. ACh tăng cường nhu động niệu quản, làm co cơ thắt ngoài bàng quang và làm giãn đáy chậu và cơ thắt, vì vậy có vai trò chủ yếu trong phối hợp động tác tiểu tiện. Đường hô hấp nhận những sợi thần kinh phó giao cảm từ dây thần kinh phế vị. ACh làm tăng bài tiết khí phế quản và gây co phế quản.

DƯỢC LÝ HỌC CỦA HỆ THẦN KINH PHÓ GIAO CẢM. Chủ vận của cholin ACh tự nó không có vai trò điều trị vì tác dụng quá rộng và thời gian tác dụng ngắn của nó. Những chất cùng loại với ACh khó bị cholinesreraza phân giải hơn và có phổ tác dụng hẹp hơn. Bethanechol, chất chủ vận cholin hệ thống duy nhất được sử dụng chung, kích thích cơ trơn tiêu hóa và niệu dục nhưng tác dụng rất yếu lên hệ tim mạch. Nó được dùng điều trị bí tiểu tiện khi không bị tắc đường tiết niệu, và ít phổ biến hơn trong những rối loạn tiêu hóa xảy ra sau cắt dây thần kinh phế vị chẳng hạn. Pilocarpin và carbochol là những chủ vận cholin hàng đầu được dùng trong điều trị thiên đầu thống.

Chất ức chế acetylcholinesteraza Chất ức chế cholinsteraza thúc đẩy tác dụng của các kích thích phó giao cảm bằng cách làm giảm sự giải hoạt hóa acetylcholin. Ứng dụng điều trị của những chất ức chế có hồi phục của cholinsteraza phụ thuộc vào vai trò của ACh như là chất dẫn truyền thần kinh trong hệ cơ xương và hệ thần kinh trung ương và gồm việc điều trị nhược cơ nặng (chương 358), sự chậm đưa phong bế thần kinh cơ sau gây mê toàn thân và chống lại nhiễm độc các chất kháng tiết cholin trung ương. Physostigmin, một amin bậc ba, xâm nhập hệ thần kinh trung ương dễ dàng trong khi những amin bậc bốn tương ứng (neostigmin, pyridostigmin, ambenonium và edrophonium) không như vậy. Chất phospho hữu cơ phong bế cholinsteraza gây ra một phong bế cholinesteraza không hồi phục được dùng để diệt côn trùng và được quan tâm hàng đầu trong độc chất học. Đối với hệ thần kinh tự chủ, chất ức chế cholinesteraza ít được dùng điều trị rối loạn cơ trơn của ruột và chẳng hạn trong liệt ruột, giảm trương lực bàng quang. Chất ức chế cholinesteraza gây ra một đáp ứng ở tim và có thể có ích trong việc chấm dứt cơn tim nhanh kịch phát trên thất (chương 184).

Tác nhân ức chế tiết cholin *Atropin* phong bế chất cảm thụ muscarin mà ít có tác dụng lên dẫn truyền trong hạch thần kinh tự chủ và xynap thần kinh cơ. Nhiều tác dụng trên hệ thần kinh trung ương của atropin và các chất có liên quan được giải thích bằng sự phong bế xynap muscarin trung ương. Chất alkaloid có liên quan, *scopolamin*, tương tự như atropin, nhưng gây trạng thái ngủ gà, sảng khoái và mất trí nhớ, những tác dụng khiến cho nó có thể được dùng như thuốc tiền mê.

Atropin làm tăng nhịp tim và thúc đẩy dẫn truyền nhĩ thất, những tác dụng khiến nó có thể được dùng để chống chậm nhịp tim, nghẽn nhĩ thất có kèm tăng trương lực dây thần kinh phế vị. Thêm vào đó, atropin chống lại co phế quản do tiết cholin và làm giảm bài tiết đường hô hấp. Những tác dụng này khiến cho nó trở thành có ích trong tiền mê.

Atropin cũng làm giảm hoạt động cơ học và bài tiết của ống tiêu hóa. Mặc dù nhiều dẫn chất hoặc chất

cùng loại với atropin (như *propanthelin, isopropamid, glycopyrrolat*) đã được đề nghị dùng cho người loét tiêu hóa tái phát và trong hội chứng ỉa chảy, việc dùng lâu dài những thuốc ấy vẫn bị hạn chế bởi những tác dụng ức chế phó giao cảm khác như khô mồm, bí tiểu tiện. Chất ức chế chọn lọc M 1 đang được nghiên cứu, pirenzepin, ức chế bài tiết dạ dày ở liều lượng chỉ có hiệu quả chống tiết cholin tối thiểu ở các mô khác; chất này có thể có ích trong điều trị loét tiêu hóa tái phát. Atropin và chất *ipratropin* cùng loại dùng xông hít có thể gây giãn phế quản đang được thử dùng trong điều trị hen.

67. HỆ ADENYL CYCLAZA

3', 5' - monophosphat vòng (AMP vòng) tác động như "chất truyền tin thứ nhì" nội bào của nhiều loại hormon peptid, và những amin sinh học, thuốc và chất độc. Do đó việc hiểu rõ hệ thống adenylat-cyclaza là cần thiết để hiểu được cơ chế sinh bệnh và điều trị nhiều bệnh. Sự phát hiện ra vai trò của chất truyền tin thứ nhì AMP vòng đã làm phát triển sự hiểu biết của chúng ta về điều hòa nội tiết, thần kinh và tim mạch. Ngược lại những nghiên cứu nhằm làm sáng tỏ cơ sở hóa sinh của một số bệnh lại làm chúng ta hiểu thêm về cơ chế phân tử điều hòa sự tổng hợp AMP vòng.

HÓA SINH. Những enzym tham gia vào sự hoạt động của các hormon (chất truyền tin thứ nhất) tác động qua AMP vòng được trình bày trong hình 67-1 và các hormon tác động qua cơ chế này được thống kê trong bảng 67-1. Tác dụng của những hormon này bắt đầu từ sự gắn vào chất cảm thụ đặc hiệu nằm trên mặt ngoài của màng tế bào phức hợp hormon - chất cảm thụ hóa một enzym gắn trong màng, adenylat-cyclaza, nó tổng hợp AMP vòng từ ATP. Trong tế bào, AMP vòng truyền đạt thông tin của hormon bằng cách gắn và hoạt hóa chất cảm thụ của chính nó, chất protein kinaza phụ thuộc AMP vòng. Protein kinaza hoạt động truyền gốc phosphat cuối cùng của nó cho cơ chất protein đặc hiệu (thường lại là enzym). Sự phosphoryl hóa enzym này thúc đẩy (hoặc trong một số trường hợp lại ức chế) những hoạt tính xúc tác của chúng. Hoạt động thay đổi của các enzym này gây ra những tác dụng đặc trưng của hormon trong tế bào đích.

Một nhóm thứ nhì các hormon hoạt động bằng cách gắn vào chất cảm thụ của màng và ức chế adenylat cyclaza. Tác dụng của các hormon này, được ký hiệu bằng chữ Hi để phân biệt với các hormon kích thích Hs, sẽ được mô tả chi tiết ở dưới đây. Hình 67-1 cũng cho thấy một vòng cơ chế hóa sinh phụ, nó giới hạn tác dụng của AMP vòng. Cơ chế này cũng có thể được điều hòa bằng hormon. Sự điều hòa này cho phép tế bào có những hoạt động tinh tế hơn do được điều hòa thêm vào cơ chế thần kinh và thể dịch.

Vai trò sinh học của AMP vòng. Mối phân tử protein tham gia vào cơ chế kéo - đẩy trong hình 67-1 là một mắt lưới điều hòa tính đáp ứng với hormon, gây ra những tác dụng điều trị và tác dụng độc của thuốc và những biến đổi trong bệnh. Những ý nghĩa đặc biệt của sự tương tác này sẽ được thảo luận trong phần sau của chương này. Để hiểu được toàn cảnh, cần phải nghiên cứu chức năng sinh học "chất truyền tin thứ nhì" của AMP vòng. Để cho thuận tiện, những cơ chế này được trình bày trong việc giải phóng glucoza từ dự trữ glycogen ở gan (hệ thống hóa sinh trong đó AMP vòng đã được phát hiện) bởi glucagon và các hormon khác.

DẪN TRUYỀN TÍN HIỆU HORMON QUA MÀNG TẾ BÀO Tính ổn định sinh học và sự phức tạp về cấu trúc của các hormon peptid như glucagon làm cho chúng trở thành vật mang thông tin giữa các tế bào nhưng lại ngăn trở việc xâm nhập của chúng qua màng tế bào. Adenylat cyclaza mẫn cảm với hormon cho phép nội dung thông tin của các hormon đi xuyên được qua màng tế bào dù rằng bản thân hormon không thể qua được.

SỰ KHUẾCH ĐẠI Bằng cách gắn vào một số nhỏ chất cảm thụ (có thể dưới 1000 cho mỗi tế bào) glucagon kích thích sự tổng hợp của một số lượng lớn phân tử AMP vòng. Những phân tử này hoạt hóa các protein kinaza phụ thuộc AMP vòng, khiến hoạt hóa hàng nghìn phân tử phosphorylaza gan (khống chế sự phân giải glycogen) kéo theo sự giải phóng hàng triệu phân tử glucoza từ một tế bào.

ĐIỀU HÒA CHUYỂN HÓA Ở MỨC ĐỘ TẾ BÀO Ngoài tác dụng kích thích phosphorylaza và làm tăng phân giải glycogen thành glucoza, sự

phosphoryl hóa những protein phụ thuộc AMP vòng cũng đồng thời giải hoạt hóa những enzym xác tác việc tổng hợp glycogen (glycogen syntetaza) và tạo đường mới. Nhờ vậy, một thông tin hóa học, glucagon đã huy động được năng lượng của hơn một con đường chuyển hóa.

SỰ TRUYỀN ĐẠT NHIỀU THÔNG TIN KHÁC NHAU VÀO MỘT CHƯƠNG TRÌNH CHUYỂN HÓA. Vì adenylat cyclaza của gan có thể được hoạt hóa bởi epinephrin (tác động qua chất cảm thụ beta của adrenalin) cũng như bởi glucagon, AMP vòng đảm bảo sự điều hòa chuyển hóa carbonhydrat của gan bởi hai hormon khác nhau về mặt hóa học. Nếu không có chất truyền tin thứ nhì thì mỗi enzym tham gia vào chuyển hóa carbonhydrat ở gan phải có khả năng nhận biết được cả hai hormon epinephrin và glucagon.

PHỐI HỢP ĐIỀU HÒA CỦA NHỮNG TẾ BÀO, NHỮNG MÔ KHÁC NHAU BỞI MỘT CHẤT TRUYỀN TIN THỨ NHẤT. Trong phản xạ chiến đấu và chạy trốn đối với stress, catecholamin gắn vào chất cảm thụ beta của tim, mô mỡ, mạch máu và nhiều mô khác nữa, kể cả gan. Nếu như không có AMP vòng để truyền đạt hầu hết các đáp ứng của chất cảm thụ beta (nghĩa tăng nhịp và lực co của tim, giãn mạch cơ xương, huy động năng lượng từ dự trữ carbonhydrat và lipid), một số cực lớn các enzym này phải có điểm gắn được catecholamin.

Những ví dụ tương tự về chức năng sinh học của AMP vòng có thể được dẫn ra từ những chất truyền tin thứ nhất khác được trình bày trong bảng 67-1. AMP vòng tác động như chất truyền đạt nội bào đối với mỗi hormon kể trên, truyền đạt ý nghĩa của mỗi hormon này khi chúng bám vào mặt ngoài của tế bào. Giống như một sứ giả tốt, AMP vòng đảm bảo một con đường đơn giản, kinh tế và đặc hiệu cao để truyền đạt những thông tin phức tạp và khác biệt nhau.

ADENYLAT CYCLAZA NHẠY CẢM VỚI HORMON Enzym cốt lõi của hệ thống này là adenylat cyclaza nhạy cảm với hormon. Enzym này gồm có ít nhất là 5 lớp protein khác nhau, tất cả nằm trong phần hai lớp lipid của màng tế bào (hình 67-1).

Hai lớp cảm thụ hormon, Rs và Ri được phơi ra mặt ngoài của màng tế bào. Chúng chứa đựng những điểm nhận biết những hormon gắn vào có tác dụng kích thích (Hs) hoặc ức chế (Hi) đối với adenylat cyclaza.

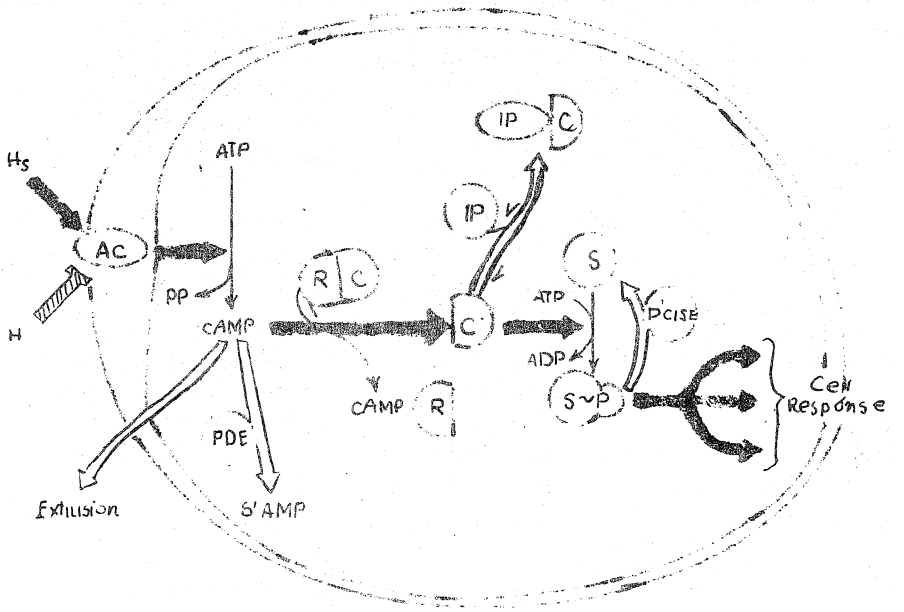
Đơn vị xúc tác của adenylat cyclaza (AC) phơi ra ở mặt bào tương của màng tế bào, biến đổi ATP thành AMP vòng và pyrophosphat. Hai lớp protein điều hòa gắn guamin-nucleotid cũng phơi ra ở mặt bào tương. Những protein này, Gs và Gi, truyền đạt tác dụng kích thích hoặc ức chế Rs và Ri.

Cả hai chức năng kích thích hoặc ức chế của protein G đều phụ thuộc vào sự gắn guanosin-triphosphat (GTP) (hình 67-2). Chỉ có dạng gắn GTP của protein G mới điều hòa tổng hợp AMP vòng. Cả hai trạng thái kích thích và ức chế của AC đều không vĩnh viễn vì phosphat tận cùng của GTP trong phức chất G-GTP thường xuyên bị thủy phân và Gs-HTP hoặc Gi-GTP đều không thể điều hòa AC. Vì lý do đó, kích thích hoặc ức chế AC liên tục đòi hỏi G-GDP phải được liên tục tái tạo thành G-GTP. Trong cả hai con đường, phức hợp hormon - chất cảm thụ (HsRs hoặc HiRi) đều đòi hỏi sự thay thế GDP bằng GTP. Cơ chế tái tạo này phân biệt trong thời gian và không gian sự gắn hormon vào chất cảm thụ với sự điều hòa tổng hợp AMP vòng, sử dụng năng lượng tích lũy trong gốc phosphat cuối của GTP để khuếch đại tác dụng của phức hợp hormon - chất cảm thụ.

Sơ đồ này giải bằng cách nào những hormon khác nhau có thể kích thích hoặc ức chế sự tổng hợp AMP vòng trong cùng một tế bào. Vì rằng chất cảm thụ khác với AC, sự phân bố của chúng trên màng tế bào quyết định mức độ đặc hiệu của đáp ứng của tế bào với các tín hiệu hóa học bên ngoài. Mỗi tế bào có thể có ba hoặc nhiều hơn những chất cảm thụ ức chế khác nhau và sáu hoặc nhiều hơn những cảm thụ kích thích. Ngược lại, tất cả các tế bào có vẻ có cùng một số lượng G và AC.

Những thành phần phân tử của AC nhạy cảm với hormon tạo ra những điểm điều khiển khiến cho tính nhạy cảm của cùng một mô thay đổi đối với một kích thích hormon. Cả hai thành phần R và G đều quyết định sự điều hòa sinh lý đối với sự nhạy cảm đối với hormon và sự biến đổi của protein G là tổn thương đầu tiên trong bốn bệnh được thảo luận dưới đây.

Điều hòa tính nhạy cảm đối với hormon (xem thêm chương 66). Việc sử dụng nhiều lần một hormon hoặc một thứ thuốc làm cho đề kháng với tác dụng của nó tăng dần lên. Hiện tượng này được gọi bằng



Hình 67-1. *AMP vòng là chất truyền tin thứ nhì nội bào của hormon. Hình trình bày sơ đồ một tế bào với các protein (enzym) tham gia vào sự truyền đạt tác dụng của những hormon tác động qua AMP vòng. Những mũi tên đen chỉ dòng thông tin từ hormon kích thích (Hs) tới đáp ứng tế bào, trong khi những mũi tên trắng chỉ những hoạt động đối lập, kìm hãm hoặc ức chế dòng thông tin. Hormon ngoại bào kích thích (Hs) hoặc ức chế (Hi) enzym của màng, adenylat-cyclaza (AC) như được mô tả trong bài và trong hình 67-2. AC biến ATP thành AMP vòng (cAMP) và pyrophosphat (PP). Nồng độ nội bào của AMP vòng phụ thuộc vào cán cân giữa mức tổng hợp và hai quá trình loại trừ nó khỏi tế bào: thoái hóa bởi phosphodiesteraza các nucleotid vòng (PDE), biến đổi AMP vòng thành 5'-AMP và sự loại trừ khỏi tế bào bằng một hệ thống vận chuyển đòi hỏi năng lượng. Tác dụng nội bào của AMP vòng là thông qua hoặc được điều hòa bởi ít nhất là năm lớp protein phụ. Lớp thứ nhất, protein-kinaza phụ thuộc AMP vòng (RC), lại gồm hai phần đơn vị điều hòa (R) và xúc tác (C). AMP vòng tác dụng bằng cách gắn vào phần đơn vị R và giải phóng C khỏi phức hợp AMP vòng - R. Phần đơn vị xúc tác tự do (C^*) xúc tác việc vận chuyển gốc phosphat tận cùng của ATP vào những protein cơ chất đặc hiệu (S), tức là phosphorylaza kinaza. Trong tình trạng phosphoryl hóa này (S-P), những protein cơ chất này (thường là enzym) mở đầu những tác động đặc trưng của AMP vòng trong tế bào (nghĩa là hoạt hóa glycogen-phosphorylaza và ức chế glycogen-synthetaza). Tỷ lệ của protein cơ chất kinaza trong tình trạng phosphoryl hóa (S-P) được điều hòa bởi hai lớp phụ protein; protein ức chế kinaza (IP) gắn lỏng lẻo vào C^* làm cho nó mất hoạt tính xúc tác (IP-C). Phosphataza (paza) tái biến S-P thành S bằng cách lấy mất liên kết đồng hóa trị phosphat.*

nhiều thuật ngữ khác nhau: giải mẫn cảm, tính trơ, phản ứng sớm hoặc dung thú.

Những hormon hoặc chất truyền đạt thần kinh gây ra giải mẫn cảm là những chất cùng chất cảm thụ đặc trưng hoặc "tương đồng". Ví dụ, dùng những catecholamin tác động qua chất cảm thụ beta làm cho cơ tim trơ khi dùng lại amin này nhưng không trơ đối với những thuốc không tác dụng qua chất cảm thụ beta. Giải mẫn cảm do cùng chất cảm thụ đặc hiệu ít nhất cũng có hai cơ chế. Thứ nhất, xảy ra rất nhanh (trong vài phút) nhưng cũng mất đi khi không dùng hormon nữa, đó là làm cho chất cảm thụ không gắn được vào protein G, do đó làm mất khả năng hoạt hóa adenylat-cyclaza. Quá trình thứ nhì bao gồm việc làm giảm tạm thời số lượng chất cảm thụ trên màng tế bào, được gọi là *quá trình điều hòa giảm chất cảm thụ.* Quá trình điều hòa giảm đòi hỏi nhiều giờ mới xuất hiện nhưng lại lâu mất đi.

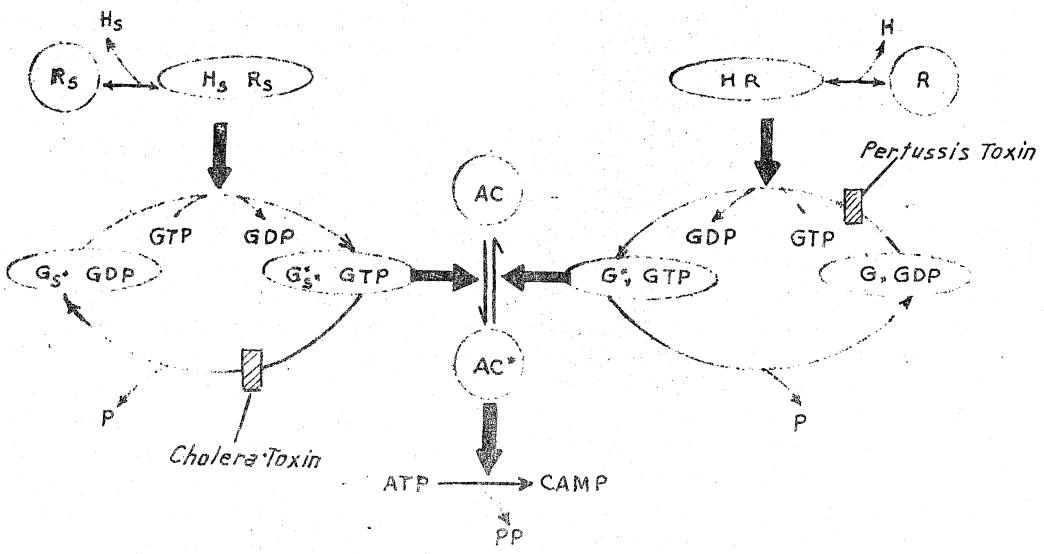
Bảng 67-1. Những hormon sử dụng AMP vòng làm chất truyền tin thứ nhì

Hormon	Cơ quan/mô đích	Tác dụng đặc trưng
ACTH	Vỏ thượng thận	Sản xuất cortison
Calcitoin	Xương	Giảm calci huyết thanh
Catecholamin (cảm thụ beta)	Tim	Tăng nhịp, lực co
HCG	Buồng trứng, tinh hoàn	Tăng bài tiết hormon steroid sinh dục.
FSH	Buồng trứng, tinh hoàn	Tăng sản xuất tế bào sinh dục
Glucagon	Gan	Phân giải glycogen, bài tiết glucoza
LH	Buồng trứng, tinh hoàn	Tăng sản xuất hormon steroit sinh dục
LH-RH	Tuyến yên	Tăng giải phóng LH
MSH	Da hắc tố bào	Tăng sắc tố
Parathormon	Xương, thận	Tăng calci huyết thanh, Giảm phosphat huyết thanh
PGE_1	Tiểu cầu	Giảm kết dính tiểu cầu
Thyrotropin	Tuyến giáp	Tăng sản xuất và bài tiết T_3, T_4
TRH	Tuyến yên	Tăng giải phóng thyrotropin
Vasopressin	Thận	Tăng cô đặc nước tiểu

Ghi chú - Ở đây chỉ nêu những tác dụng đã được chứng minh rõ là do thông qua AMP vòng tuy rằng nhiều hormon ở đây có nhiều tác dụng trên nhiều cơ quan đích.

Những quá trình giải mẫn cảm này là một phần của sự điều hòa bình thường. Khi các kích thích sinh lý mất đi, tính mẫn cảm của mô đích đối với tác nhân kích thích sẽ tăng lên, cũng như sự tăng mẫn cảm sau khi cắt bỏ thần kinh. Một sự liên quan lâm sàng đối với sự tăng số lượng chất cảm thụ có thể xảy ra ở người bệnh bị ngừng propanolol, một tác nhân phong bế beta một cách đột ngột. Những người bệnh này thường có những dấu hiệu tạm thời của sự tăng trương lực giao cảm (tim nhanh, HA tăng, nhức đầu, run rẩy...) và có thể có triệu chứng suy mạch vành. Bạch cầu trong máu ngoại vi của những người đang dùng propanolol có số lượng chất cảm thụ beta tăng cao, số lượng này sẽ trở về bình thường một cách chậm chạp sau khi ngừng propanolol. Tuy nhiên, sự thay đổi của số lượng chất cảm thụ của bạch cầu không gây những triệu chứng hoặc dấu hiệu trên tim mạch của sự ngừng propanolol, những chất cảm thụ trên cơ tim và các mô khác hình như cũng có những biến đổi tương tự.

Tính mẫn cảm của các tế bào và mô đối với hormon cũng còn có thể được điều hòa bằng một cách "khác loại" một hormon khác có chung một điểm tác động trên chất cảm thụ. Sự nhậy cảm của hệ tim mạch đối với các amin tác động lên beta bởi hormon tuyến giáp là ví dụ điển hình của kiểu điều hòa khác loại này. Hormon tuyến giáp làm tăng số lượng chất cảm thụ beta của cơ tim. Sự tăng số lượng chất cảm thụ này phần nào gây ra sự tăng tính nhậy cảm của tim của cường năng tuyến giáp đối với catecholamin. Tuy nhiên, sự kiện việc tăng số chất cảm thụ beta bởi hormon tuyến giáp ở động vật thực nghiệm không làm tăng tính nhậy cảm của tim đối với catecholamin gợi ý rằng hormon tuyến giáp còn tác động lên những thành phần ngoài chất cảm thụ, có thể là, nhưng cũng không chỉ là Gs. Những ví dụ khác của sự điều hòa khác loại là tác động của estrogen và progesteron làm tính nhậy cảm của cơ



Hình 67-2. *Cơ chế phân tử của tổng hợp AMP vòng bởi hormon, chất cảm thụ hormon và protein G. Adenylat-cyclaza (AC) trong dạng hoạt động của nó (AC*), chuyển ATP thành AMP vòng (cAMP) và phyrophosphat (PP). Sự hoạt hóa và sự ức chế AC được thực hiện nhờ những hệ thống giống nhau về hình thức, được trình bày ở nửa trái và nửa phải của đồ thị. Trong mỗi hệ thống, protein G giao động giữa hai dạng không hoạt động, gắn GDP (G-GDP) và hoạt động, gắn GTP (G-GTP); chỉ trạng thái hoạt động mới có thể hoặc hoạt hóa AC (Gs) hoặc ức chế AC (Gi). Mỗi phức hợp G-GTP có một hoạt tính GTP-aza nội tại, biến nó thành phức hợp không hoạt động G-GDP. Đến lượt nó, các phức hợp hormon - chất cảm thụ (Hs-Rs hoặc HiRi) sẽ lần lượt chuyển protein G trở về dạng hoạt động bằng cách thay GDP bằng GTP ở điểm gắn guanidin-nucleotid của phân tử protein G. Chú ý rằng trong khi phức hợp H-R là cần thiết để gây ra hoạt hóa hoặc ức chế AC bởi Gs hoặc Gi thì hormon có thể tách khỏi chất cảm thụ không liên quan gì đến sự điều hòa AC, dù rằng điều này phụ thuộc vào thời gian gắn GTP của protein G thích hợp và thời gian này lại được điều hòa bởi hoạt tính GTP-aza. Có hai độc tố của vi khuẩn điều hòa hoạt tính của AC bằng cách xúc tác sự rybosyl - hóa ADP của protein G (xem trong bài). Độc tố của vi khuẩn tả ức chế ATP-aza, ổn định Gs ở trạng thái hoạt động và qua đó làm tăng tổng hợp AMP vòng. Ngược lại, sự rybosyl - hóa Gi bởi độc tố của ho gà ngăn không cho nó tương tác với HiRi và ổn định Gi ở trạng thái không hoạt động, gắn với GDP, kết quả là độc tố ho gà ngăn chặn sự ức chế AC.*

tử cung đối với tác dụng gây giãn của các chủ vận beta và sự tăng đáp ứng của nhiều mô đối với E do glucocorticoid gây ra.

Một kiểu điều hòa loại thứ nhì là sự kìm hãm các kích thích của hormon do tác động qua Ri và Gi như đã được trình bày ở trên. ACh, thuốc phiện, catecholamin alpha tác động qua những Ri khác nhau (muscarin, thuốc phiện hoặc cảm thụ alpha) mà làm giảm tính nhậy cảm của AC của nhiều mô đối với những hormon khác. Tuy nhiên, người ta chưa xác nhận được tầm quan trọng của sự điều hòa khác loại này trên lâm sàng, sự ức chế tổng hợp AMP vòng bởi morphin và những thuốc phiện khác có thể gây ra những kiểu dung thứ đối với thuốc phiện. Một cách tương tự, sự ức chế này có thể gây ra hội chứng bỏ thuốc phiện.

Giả thiểu năng tuyến cận giáp (xem thêm chương 336) Sự thiếu hụt di truyền của thành phần Gs của AC là cơ sở phân tử của giả thiểu năng tuyến cận giáp loại 1 (PHP-1). Bệnh di truyền niêm mạc này đặc trưng bởi giảm kali huyết và tăng phosphat huyết, hormon parathormon (PTH) huyết thanh tăng lên và sự đề kháng tác dụng chuyển hóa của PTH ngoại sinh được dùng.

PTH điều hòa hằng tính nội môi về calci một phần do tác động lên AC của thận và xương. Dùng PTH

cho người bình thường (và cho người thiểu năng cận giáp vô căn hoặc sau phẫu thuật) làm tăng bài tiết AMP vòng theo nước tiểu. Ngược lại, PTH không làm tăng hoặc tăng không đáng kể bài tiết AMP vòng theo nước tiểu ở những người bệnh PHP-1. Sự phát hiện này gợi ý rằng PHP-1 có thể gây giảm số lượng chất cảm thụ với PTH, làm người bệnh kém khả năng tổng hợp AMP vòng.

Tuy nhiên, sự giảm chất cảm thụ với PTH chưa đủ để giải thích những trường hợp người bệnh PHP-1 cũng đề kháng một phần nào đó đối với những hormon khác như TSH, ADH, glucagon và gonadotropin. Hơn nữa, một vài người PHP-1 đôi hỏi được điều trị chống thiểu năng tuyến giáp do đề kháng với TSH. Sự đề kháng với những hormon khác thường kín đáo trên lâm sàng và chỉ có thể phát hiện bằng những nghiệm pháp đặc hiệu.

Sự kiện là các hormon này sử dụng AMP vòng như chất truyền tin thứ nhì gợi ý rằng tổn thương trong PHP-1 tác động lên một khâu ngoài chất cảm thụ hormon có tác dụng chung cho tất cả các quá trình đáp ứng thông qua AMP vòng. Đối với nhiều người bệnh PHP-1, khâu đó là protein Gs. Hoạt tính Gs giảm khoảng 50% trên hồng cầu, tiểu cầu và nguyên bào sợi của da ở hầu hết bệnh nhân PHP-1. Hoạt tính Gs cũng giảm trong thận của một người bệnh PHP-1 và cũng có thể giảm ở những tế bào đích khác như xương, tuyến giáp, gan...

Nếu thiếu hoạt tính Gs là phổ biến ở người PHP-1 thì tại sao trên lâm sàng chỉ thấy nổi bật sự đề kháng với một hormon duy nhất là PTH. Trong khi câu hỏi này chưa được trả lời một cách chắc chắn, có thể là sự đáp ứng với những hormon khác cũng tác động qua AMP vòng còn được duy trì - mặc dù thiếu Gs - là nhờ những cơ chế bù trừ khác nhau, kể cả sự tăng nồng độ các hormon này lên. Sự tăng cường PTH tuần hoàn không đủ để duy trì calci huyết bình thường có thể là do hoạt tính của PTH phụ thuộc vào Gs nhiều hơn. May thay sự giảm nhậy cảm với PTH có thể khắc phục bằng vitamin D, chất này làm cho calci và phosphat huyết thanh trở lại bình thường.

Bệnh tả (xem thêm chương 115). Sự tăng cường AMP vòng trong niêm mạc ruột gây ra tăng bài tiết nhiều nước và chất điện giải, dẫn đến ỉa chảy trong bệnh tả. *Phẩy khuẩn tả* bài tiết một protein ngoại độc tố làm tăng tổng hợp ở hầu như tất cả các tế bào động vật. Trên lâm sàng, bệnh chỉ khu trú ở ruột và độc tố không được hấp thu ở ống tiêu hóa và do đó các mô khác không bị tác động bởi độc tố do những vi khuẩn sống trong lòng ruột này.

Khác với sự hoạt hóa AC bởi các hormon, độc tố của phẩy khuẩn tả gây tác dụng chậm hơn nhưng không mất đi ngay khi đã loại trừ được độc tố. Lý do của sự khác nhau này là đáng lẽ gắn lỏng lẻo vào chất cảm thụ, độc tố của phẩy khuẩn tả lại liên kết với chất này bằng liên kết đồng hóa trị làm cho thành phần protein Gs của AC bị biến đổi vĩnh viễn. Sau khi gắn, một trong các phân đơn vị peptid chui qua màng, xúc tác việc ADP rybosyl - hóa Gs nhờ NAD nội bào.

$$Gs + NAD \xrightarrow{\text{độc tố}} Gs\text{-}ADP\text{-}riboza + nicotinamid + H^+$$

ADP rybosyl - hóa làm tăng tổng hợp AMP vòng, biểu hiện ra bằng sự giảm mức thủy phân của phức hợp Gs-GTP-C, chất này tổng hợp AMP vòng (hình 67-2).

Cơ chế hóa sinh này giải thích vì sao ỉa chảy có thể xảy ra với một số lượng nhỏ tác nhân gây bệnh và vì sao ỉa chảy còn kéo dài sau khi vi khuẩn đã bị tẩy sạch. Hiện tượng thứ nhất xuất phát từ sự kiện là độc tố là một enzym, do đó một lượng nhỏ độc tố đủ để ADP-rybosyl - hóa một lượng đáng kể các phân tử Gs của tế bào. Sự tăng kéo dài của tổng hợp AMP vòng sau khi độc tố đã bị tẩy sạch, ít nhất là ở các nghiên cứu thực nghiệm, liên quan với tính bền vững của G-ADP-riboza. Hầu hết các tế bào hình như đều thiếu enzym tách rời ADP-riboza khỏi Gs, vì thế tác dụng của độc tố chỉ chấm dứt khi các phân tử Gs-ADP-riboza được thay thế bằng những phân tử Gs mới được tổng hợp. Sự khỏi bệnh trên lâm sàng có thể còn phải đợi đến khi tế bào niêm mạc ruột đã được thay thế. Sự làm sáng tỏ cơ sở phân tử của tác dụng độc tố phẩy khuẩn tả cung cấp một công cụ đáng giá cho việc phát hiện và đặc trưng Gs và làm chúng ta hiểu biết nhiều hơn về cơ sở hóa sinh của tác dụng hormon.

Ho gà (xem thêm chương 109). Cơ chế bệnh sinh phân tử của ho gà ở phế quản tương đồng chặt chẽ với tác động của tả ở ruột. Không vi khuẩn nào gây tổn thương mô, nhưng cả hai đều bài tiết ngoại độc tố làm rối loạn sự tổng hợp AMP vòng của tế bào chủ. *Bordetella pertussis* bài tiết hai ngoại độc tố gây bệnh. Một độc tố ức chế protein mang guanin nucleotid của AC, Gi. Độc tố kia, bản thân nó là

một AC.

Cũng như độc tố tả, độc tố ho gà xúc tác việc chuyển ADP-riboza từ NAD lên một protein của màng, ở đây là Gi. Gi được ADP-ribosyl - hóa không thể tương tác với Rs (hình 67-2) kết quả là độc tố ho gà ngăn cản sự ức chế AC bởi các chất gắn ức chế như là các chủ vận muscarin, alpha hoặc thuốc phiện.

Những tế bào đích chủ yếu của ho gà và quá trình phân tử nối giữa sự ADP-ribosyl-hóa và các dấu hiệu và các triệu chứng của bệnh chưa được biết rõ. Tuy nhiên, phản ứng ADP-ribosyl-hóa cũng giúp chúng ta giải thích được một điều khó hiểu là điều trị bệnh ho gà bằng kháng sinh chỉ làm giảm một phần cường độ và thời gian kéo dài của bệnh, thay vào đó các triệu chứng vẫn còn kéo dài 3 tuần lễ hoặc nhiều hơn sau khi các vi khuẩn đã bị quét sạch khỏi đường hô hấp. Sự ADP-ribosyl-hóa của Gi (cũng như đối với Gs trong trường hợp mô tả ở trên) không thể phục hồi nhờ enzym của tế bào. Có thể là bệnh còn tồn tại dù không có thêm độc tố nữa cho đến khi protein Gi bị biến đổi hoặc chính những tế bào chứa những protein này đã được thay thế.

Sản phẩm gây bệnh thứ nhì của *B.pertussis*, độc tố AC ở dưới dạng chưa hoạt động khi nó chưa vào được tế bào chủ. Ở đây nó được hoạt hóa do gắn vào calmodulin và làm cho AMP vòng của tế bào tăng lên rõ rệt. Không giống như độc tố ho gà, độc tố AC biến mất nhanh chóng sau khi nguồn bài tiết đã bị loại trừ, enzym của tế bào phân giải enzym của vi khuẩn và AMP vòng của tế bào nhanh chóng trở về bình thường.

Trong khi hầu hết mối liên hệ giữa những hoạt động phân tử và các bệnh do nó gây ra chưa được hiểu rõ, những thí nghiệm in-vitro cho thấy cả hai độc tố đều tác động vào chức năng của bạch cầu hạt trung tính của người, tế bào có vai trò quan trọng trong việc chống nhiễm khuẩn. Sự tăng cường AMP vòng bởi AC làm cho bạch cầu trung tính mất khả năng tiêu diệt vi khuẩn, mà nó đã ăn vào. Độc tố ho gà, thông qua Gi ADP-ribosyl-hóa hoặc phân tử giống Gi, phong bế đáp ứng của bạch cầu trung tính (hóa hướng động, giải phóng hydrolaza của lysosom...) đối với bổ thể hoặc các yếu tố hóa hướng động khác. Một hoặc cả hai yếu tố trên khiến cho dễ mắc nhiễm khuẩn phổi, một biến chứng thường gặp của ho gà.

Bên cạnh vai trò truyền đạt tín hiệu hormon, hiểu biết về các độc tố trên còn dẫn tới những khác biệt trong ứng dụng lâm sàng. Tuy rằng việc dùng chất triết xuất toàn phần của vi khuẩn ho gà đã phòng ngừa có hiệu quả việc lây nhiễm, bản thân việc gây miễn dịch ấy lại làm cho dễ mắc những bệnh khác. Những vi khuẩn ho gà không sản xuất một trong hai độc tố lại có hại cho động vật chủ. Việc gây nhiễm bằng độc tố tinh chế vừa ngăn ngừa ho gà vừa làm giảm những bệnh do tiêm chủng khác. Những kết quả của những thử nghiệm sơ bộ trên lâm sàng đã xác nhận những tiên đoán trên.

Bệnh than (xem thêm chương 98). Nhiễm Bacillus anthracis da gây ra những tổn thương đặc trưng, hoại tử ở trung tâm, bao quanh bằng một vành da phù. Trong khi sự xuất hiện vùng hoại tử không cần AMP vòng thì "yếu tố gây phù" lại chính là AC. Cũng như độc tố AC của ho gà, yếu tố gây phù, khi xâm nhập vào tế bào chủ, được hoạt hóa bởi calmodulin, làm tăng AMP vòng nội bào. Điều thú vị là trong một vài trường hợp hiếm hoi, người bệnh nuốt phải trực khuẩn anthracis và bị ỉa chảy không khác gì bị tả. Trong trường hợp này, ỉa chảy có thể là do yếu tố gây phù xâm nhập vào tế bào niêm mạc ruột, làm tăng AMP vòng và gây bài tiết nước và muối.

AMP VÒNG TRONG Y HỌC LÂM SÀNG Một số lớn hormon và chất dẫn truyền thần kinh gây tác dụng do kích thích AC và nhiều chất đối kháng dược lý gây tác dụng bằng cách phong bế khả năng gắn các chất này lên các chất cảm thụ, chẳng hạn propanolol ngăn cản việc gắn vào chất cảm thụ beta của adrenalin, và cimetidin phong bế chất cảm thụ H_2. Tác dụng chữa bệnh của các tác nhân trên phụ thuộc vào sự tăng hoặc giảm của nồng độ AMP vòng trong tế bào đích hoặc mô đích của người bệnh. Thêm vào đó, các chất methylxanthin (cafein, theophyllin) phong bế phosphodiesteraza của nucleotid vòng có thể gây ra một vài tác dụng chữa bệnh (như giãn phế quản) do làm tăng AMP vòng nội bào.

Trong thực hành lâm sàng, việc định lượng AMP vòng trong nước tiểu là có ích trong chẩn đoán các bệnh liên quan với PTH và hằng định nội môi của calci. Một phần chủ yếu của AMP vòng nước tiểu được sản xuất tại tế bào ống lượn gần dưới tác dụng của PTH. Vì vậy AMP vòng nước tiểu là một cửa sổ thuận lợi để đánh giá hiệu quả của PTH lên thận

và có thể cho thấy sự tăng PTH (trong cường năng cận giáp), hoặc giảm PTH (trong thiểu năng tuyến cận giáp) hoặc sự đề kháng của cơ quan đích đối với PTH (trong PHP-1) (chương 336).

Tuy nhiên, ngày nay tầm quan trọng của AMP vòng trong y học vẫn là dễ hiểu được cơ chế điều hòa trong bình thường và trong bệnh và chế tạo ra các thuốc mới. Nghiệm pháp AC hiện nay được dùng phổ biến trong sàng lọc những hợp chất kích thích hoặc phong bế những chất cảm thụ của adrenalin, histamin và nhiều peptid khác. Chất cảm thụ hormon không phải là điểm đặc hiệu và quan trọng duy nhất trong cơ chế điều hòa thông qua AMP vòng; có vẻ là những protein khác trong hình 67-1 sẽ là những tác nhân điều trị được nghiên cứu trong tương lai.

NHỮNG CHẤT TRUYỀN TIN THỨ NHÌ KHÁC

Tuy rằng AMP vòng là chất truyền tin thứ nhì được nghiên cứu rộng rãi nhất, một vài hormon gây tác dụng qua việc làm tăng nồng độ nội bào những tín hiệu hóa học khác, gồm calci ion hoặc guanosin 3'-5' monophosphat (GMP vòng). Một vài hiệu quả của các tác nhân tiết adrenalin-alpha hoặc tiết cholin (muscarin), chẳng hạn, tỏ ra gây tác dụng qua tăng ion calci nội bào. Nhiều loại tế bào có GMP vòng, phosphodiesteraza của GMP vòng và những protein kinaza bị kích thích đặc hiệu bởi GMP vòng. Tuy nhiên vai trò của các nucleotid vòng thứ nhì này trong điều hòa bình thường và bệnh lý chưa được xác định rõ rệt.

68. CHẤT CHUYỂN HÓA CỦA ACID ARACHIDONIC LIÊN QUAN VỚI Y HỌC

Chương này tập trung vào sự tạo thành và cơ chế của tác dụng của các chất chuyển hóa có tác dụng sinh lý học của acid arachidonic và vào những hiện tượng sinh học mà các chất này có thể tham gia vào.

SỰ TẠO THÀNH CÁC EICOSANOID

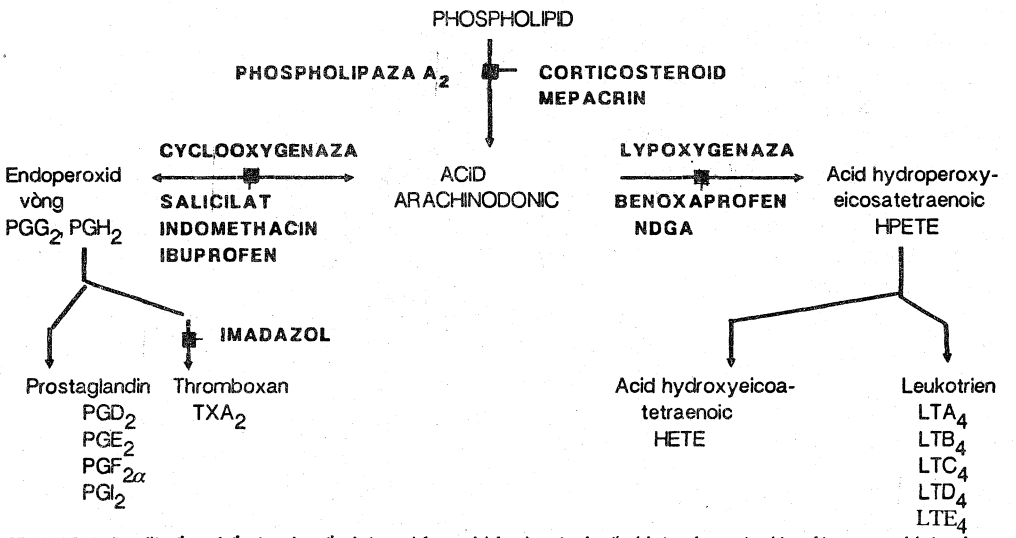
Prostaglandin, chất chuyển hóa của acid arachidonic được biết đầu tiên, được gọi như vậy vì được xác định lần đầu tiên trong tinh dịch và được nghĩ là do tuyến nhiếp hộ bài tiết. Cũng như đối với những chất chuyển hóa có hoạt tính khác đã được xác định, có hai con đường chính - con đường cyclooxygenaza và con đường lipooxygenaza - đã được nói tới. Những con đường tổng hợp này được trình bày trong sơ đồ 68-1 và cấu trúc của những chất chuyển hóa tiêu biểu được trình bày trong hình 68-2. Tất cả các sản phẩm của hai con đường cyclooxygenaza và lipooxygenaza đều là *eicosanoid*. Sản phẩm của con đường cyclooxygenaza là prostaglandin và thromboxan, được gọi là *prostanoid*.

Bước tổng hợp đầu tiên của cả hai con đường là sự tách rời acid arachidonic khỏi phospholipid của màng tế bào. Sau đó acid arachidonic tự do có thể oxy hóa theo con đường cyclooxygenaza hoặc con đường lipooxygenaza. Sản phẩm đầu tiên của con đường cyclooxygenaza là endoperoxyd vòng prostaglandin G_2 (PGG_2), sau đó chuyển thành prostaglandin H_2 (PGH_2). PGG_2 và PGH_2 là những chất trung gian then chốt trong sự tạo thành những prostaglandin có hoạt tính sinh lý học (PGD_2, PGE_2, PGF2a, PGI_2) và thromboxan A_2 (TXA_2). Sản phẩm đầu tiên của con đường 5-lipooxygenaza là acid 5-hydroxy-peroxyeicosatetraenoic (5-HPETE) là chất trung gian trong quá trình tạo acid 5-hydroxyeicosatetraenoic (5-HETE) và các leucotrien (LTA_4, LTB_4, LTC_4, LTD_4 và LTE'). Hai acid béo không phải acid arachidonic / acid 3, II, 14-eico satrienoic (acid dihomo-gamma-linolenic) và 5, 8, II, 14, 17-eicosapentanoic / cũng có thể chuyển hóa thành những chất liên quan chặt chẽ với các eicosanoid. Những prostanoid của chất trước mang số hiệu 1; ký hiệu của leucotrien là 3. Prostanoid của chất sau có số hiệu 3 trong khi leucotrien có số hiệu 5. Acid arachidonic tạo ra các prostaglandin với số hiệu 2 và leucotrien với số hiệu 4 (số hiệu để chỉ số các liên kết đôi giữa các nguyên tử cacbon ở chuỗi bên).

Nhìn bề ngoài, tất cả các tế bào đều có đủ tư chất và enzym để tạo thành một vài chất chuyển hóa của acid aracnidonic, nhưng mỗi mô có những enzym khác nhau và do đó sản xuất ra những sản phẩm khác nhau. Eicosanoid được sản xuất theo nhu cầu tức thời và không được tích lũy với số lượng đáng kể.

Các sản phẩm của cyclooxygenaza

Prostaglandin D_2, E_2, F2a và I_2 được sản xuất ra từ endoperoxyd vòng PGG_2 và PGH_2. Trong những chất đó, PGE_2 và PGI_2 có tác dụng sinh lý rõ rệt nhất. PGE_2 có tác dụng đáng kể và được tổng hợp



Hình 68-1. Sơ đồ tổng thể của chuyển hóa acid arachidonic các thuốc khác nhau tác động lên enzym khác nhau để ức chế phản ứng. Những con đường chủ yếu là cyclooxygenaza và lipooxygenaza. Phospholipaza A2 bị ức chế bởi một vài salicylat, indomethacin và ibuprofen; và lipooxygenaza bị ức chế bởi benoxaprofen và nordihydro guaiaretic acid (NDGA). Imidazol ngăn chặn tổng hợp TXA2 .

trong nhiều mô. PGI_2 (cũng được gọi là prostacyclin) là sản phẩm chủ yếu của acid archidonic trong tế bào nội mạch và cơ trơn của mạch máu và một vài mô không phải là mạch máu. PGI_2 gây giãn mạch và ức chế kết dính tiểu cầu. PGD_2 có thể có vai trò trong kết dính tiểu cầu và trong hoạt động não. PGF2a có vai trò trong chúc năng tử cung và buồng trứng.

Thromboxan synthetaza xúc tác việc gắn một nguyên tử oxy vào vòng endoperoxyd PGH_2 để tạo nên thromboxan. TXA_2 được tổng hợp bởi các tiểu cầu và thúc đẩy sự kết dính của các tế bào này.

Các sản phẩm của lipooxygenaza. Leucotrien và HETE là những sản phẩm cuối dãy của con đường lipooxygenaza. Leucotrien có tác dụng giống histamin tham gia vào việc làm tăng tính thấm mao mạch và co phế quản và có vẻ là những chất truyền đạt các hoạt tính của bạch cầu. Những chất LTC_4, LTD4 và LTE_4 đều được xác định là chất phản ứng chậm trong phản vệ (SRS-A) (Sinh lý học của leucotrien được thảo luận chi tiết trong chương 202).

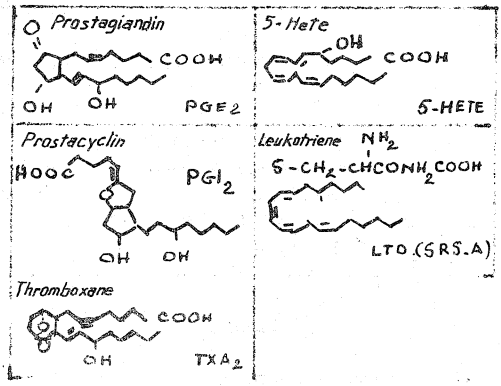
Tác dụng của thuốc lên sự tổng hợp eicosanoid. Nhiều thuốc phong bế sự tổng hợp eicosanoid do ức chế một hoặc nhiều enzym trên con đường sinh tổng hợp này. Glucocorticoid và thuốc sốt rét như mepacrin cản trở việc tách acid arachidonic từ phospholipid (hình 68-1). Cyclooxygenaza bị ức chế trực tiếp bởi những thuốc chống viêm không steroit gồm salicylat, indomethacin và ibuprofen. Benoxaprofen, một thuốc chống viêm không steroid khác, ức chế chuyển acid arachidonic thành HPETE trong lipooxygenaza. Tranylcypromin, một thuốc chống trầm cảm, ức chế việc chuyển endoperoxyd vòng thành PGI_2 và imidazol ức chế tổng hợp một thromboxan. Sự kiện một thuốc ức chế tổng hợp một eicosanoid nào đó không có nghĩa là tác dụng của thuốc đó là do làm mất eicosanoid ấy. Hầu hết các thuốc này ức chế các giai đoạn sớm của con đường tổng hợp, do đó, ngăn cản sự tạo thành nhiều chất. Thêm vào đó, một số trong các thuốc này lại có những tác dụng khác nữa. Chẳng hạn indomethaxin không chỉ ức chế sự tạo thành endoperoxyd vòng trong cyclooxygenaza mà còn có thể ngăn cản dòng calci qua màng tế bào, ức chế những protein-kinaza và phosphodiesteraza phụ thuộc AMP vòng và ức chế một trong những enzym cần thiết cho thoái hóa PGE_2.

Không có một chất ức chế đặc hiệu thực sự hoặc một chất đối kháng đặc hiệu cho một chất chuyển hóa của acid arachidonic có thể được dùng cho người. Đây là một trở ngại chủ yếu trong việc làm sáng tỏ vai trò của các chất chuyển hóa này trong

các quá trình sinh lý và các bệnh lý.

CHUYỂN HÓA VÀ ĐỊNH LƯỢNG EICOSANOID Chất chuyển hóa của acid arachidonic bị thoái hóa rất nhanh in-vivo. Các prostaglandin nhóm E và tuy bền vững về mặt hóa học, cũng bị phá hủy hoàn toàn sau khi chỉ đi qua gan hoặc phổi. Vì vậy, PGE_2 chưa chuyển hóa đo được trong nước tiểu là sản phẩm bài tiết của thận và túi tinh, còn những chất chuyển hóa của PGE_2 nước tiểu mới biểu hiện tổng hợp PGE_2 trong toàn cơ thể. PHI_2 và TXA_2 đều không ổn định về mặt hóa học và bị thoái hóa rất nhanh. Vì PGE_2, PGI_2 và TXA_2 có thời gian tồn tại in-vivo ngắn, việc định lượng những sản phẩm chuyển hóa không hoạt tính của chúng thường được dùng để đánh giá mức độ tạo ra chúng. PGE_2 chuyển hóa thành 15-keto-13, 14, -dihydro-PGE_2. PGE_2 chuyển thành 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ và TXA_2 thành TXB2. Năm phương pháp được dùng để định lượng acid arachidonic và các chất chuyển hóa của nó trong các dịch sinh học là: định lượng sinh học, RIA, sắc ký, định lượng chất cảm thụ và khối phổ kế. Cần phải chú ý khi lấy máu vì sự tổng hợp prostaglandin có thể bị thúc đẩy ngay trong lúc lấy máu. Chẳng hạn nếu máu bị để đông lại hoặc huyết tương không được tách khỏi tiểu cầu thì một số lượng lớn PGE_2 và TXA_2 được sản xuất trong lúc lấy máu có thể làm sai lạc kết quả. Nếu cho thêm chất ức chế tổng hợp prostaglandin vào ống lấy mẫu thì sai lầm sẽ giảm thiểu.

SINH LÝ HỌC Prostaglandin và leucotrien có những điểm cảm thụ đặc hiệu trên màng tế bào gan, hoàng thể, thượng thận, tế bào mỡ, tuyến ức, tử cung, đảo tụy, tiểu cầu và hồng cầu. Hầu hết các điểm gắn là đặc hiệu, cho từng eicosanoid. Chẳng hạn chất cảm thụ PGE cùng màng tế bào gan có áp lực cao với PGEI và PGE_2 nhưng không có đối với những Prostaglansin nhóm A, và I. Cơ chế sau tiếp nhận qua đó prostaglandin ảnh hưởng vào chức năng của tế bào còn được biết rất ít. Những tác dụng sinh lý bình thường của eicosanoid không phải là thông qua huyết tương. Trái lại, eicosanoid tác dụng như những chất điều hòa tại chỗ, liên tế bào và/ hoặc nội tế bào, đối với những hoạt động hóa sinh ở mô mà chúng được tổng hợp (nghĩa là chức năng cận tiết). Chúng không phải các hormon mà là các autocoid. Hầu hết chỉ tồn tại trong thời gian ngắn trong máu tuần hoàn vì cấu trúc hóa học không ổn định và/hoặc bị thoái hóa nhanh.



Hình 68-2. Cấu trúc của những eicosanoid có hoạt tính sinh học tiêu biểu.

Phân giải lipid PGE_2 được tổng hợp bởi các tế bào mỡ, có chất cảm thụ đặc hiệu trong tế bào mỡ và là chất ức chế nội sinh của phân giải lipid. Vì cùng sự tạo thành AMP vòng là cần thiết cho tác dụng của những hormon kích thích sự phân giải lipid, sự tương tác giữa PGE_2 với AC đã được nghiên cứu khá chi tiết. PGE ức chế phân giải lipid do làm giảm sự tạo thành AMP vòng dưới tác dụng của E, ACTH, glucagon, và TSH. Vì vậy, PGE có thể tác động như chất chống phân giải lipid nội sinh do ngăn cản sự tạo thành AMP vòng của các hormon.

Insulin và PGE có thể tác dụng riêng rẽ trong việc chống phân giải lipid trong tế bào mỡ. Chẳng hạn insulin, chứ không phải PGE, ức chế phân giải lipid bởi AMP vòng ngoại sinh ở tế bào mỡ cô lập, nhưng cả hai chất lại cùng ức chế sự tạo thành AMP vòng dưới tác dụng của các hormon. Điều này gợi ý rằng điểm tác dụng của insulin khác với sự kích thích AC. Ở một số động vật, PGE ức chế tác dụng gây phân giải lipid của glucagon trong khi insulin không có tác dụng ấy.

Cân bằng muối và nước Hệ thống renin-angiotensin-aldosteron có vai trò chủ yếu trong điều hòa natri nội môi và vasopressin có tác dụng chính trong điều hòa cân bằng nước. Những chất chuyển hóa của acid arachidonic ảnh hưởng lên cả hai hệ thống. PGE_2 và PGI_2 ức chế sự bài tiết renin và những chất ức chế tổng hợp prostaglandin có tác dụng ngược lại PHI_2 và PGE_2 làm giảm sức cả mạch thận và làm tăng dòng máu thận, kết quả là sự phân bố máu giữa vùng vỏ và vùng tủy của thận bị thay đổi. Ngược lại, những chất ức chế tổng hợp

prostaglandin, như indomethacin và meclofenamat, làm giảm tổng lượng máu qua thận và nối tắt dòng máu ra vùng vỏ ngoài, có thể gây ra co tĩnh mạch thận cấp và suy thận cấp trong trường hợp giảm lượng máu tuần hoàn hoặc phù. PGE_2 làm tăng bài tiết natri và nước.

Indomethacin cũng làm tăng tính nhạy cảm đối với vasopressin ngoại sinh ở chó. Ngược lại, PGE_2 làm giảm sự vận chuyển nước bởi vasopressin. Vì rằng tác dụng này của PGE_2 có thể bị làm mất đi khi dùng dibutyryl-AMP vòng, rất có thể PGE_2 ngăn cản sự kích thích của vasopressin lên AC.

Kết dính tiểu cầu Tiểu cầu tổng hợp PGE_2, PGD_2 và TXA_2. Tuy chưa chứng minh được tác dụng sinh lý của PGE_2 và PGD_2 đối với chức năng của tiểu cầu. TXA_2 là chất kích thích kết dính tiểu cầu; ngược lại, PGE_2, do tế bào nội mạc của thành mạch tạo ra, là chất không kết dính. TXA_2 và PGE_2 phát huy tác dụng do làm tiểu cầu giảm hoặc tăng tạo AMP vòng.

Những chất ức chế tổng hợp AMP vòng nội sinh ảnh hưởng tới sự kết dính tiểu cầu. Chẳng hạn một liều đơn độc aspirin cũng đủ để ngăn cản kết dính tiểu cầu trong 48 giờ hoặc lâu hơn nữa, có lẽ do ức chế tổng hợp TXA_2 qua con đường cyclooxygenaza ở tiểu cầu kéo dài hơn ở các mô khác, bởi vì tiểu cầu khác với những tế bào có nhân khác, không thể tạo mới các protein, trong đó có các enzym. Kết quả là tác dụng của aspirin kéo dài cho đến khi các tiểu cầu mới được giải phóng ra. Tế bào nội mạch, trái lại phục hồi hoạt tính cyclooxygenaza rất nhanh sau khi ngừng aspirin, và PGE_2 cũng được phục hồi. Đó là một lý do khiến cho người bệnh dùng aspirin ít có nguy cơ có cục tiểu cầu. Thêm vào đó, tiểu cầu nhạy cảm với aspirin hơn tế bào nội mạch.

Tổn thương nội mạch có thể dẫn tới kết dính tiểu cầu trên thành mạch do làm giảm tổng hợp PGI_2 tại chỗ nên tiểu cầu có thể kết dính trên vết thương thành mạch.

Tác dụng lên mạch Thuộc tính vận mạch của các chất chuyển hóa của acid arachidonic được thể hiện ở chỗ PGE_2 và PGI_2 có tác dụng giãn mạch trong khi PGF2a, TXA_2 và LTC_4, LTE_4 gây co mạch ở hầu hết lưới mạch máu. Những tác dụng này có vẻ là do tác dụng trực tiếp lên cơ trơn thành mạch. Giả dụ huyết áp hệ thống được duy trì, các chất chuyển hóa gây giãn mạch của acid thấp, catecholamin gây ra co mạch xóa lấp tác dụng giãn mạch của prostaglandin. Vì vậy khi đánh giá tác dụng của các chất chuyển hóa của acid archidonic lên lưu lượng máu đến từng cơ quan thì phải loại trừ những biến đổi lớn của huyết áp.

Tác dụng trên bộ máy tiêu hóa Prostaglandin nhóm E có ảnh hưởng lên chức năng tiêu hóa. Tiếp lưu hoặc PGI_2 hoặc PGE_2 vào động mạch dạ dày làm tăng lưu lượng máu và làm giảm bài tiết acid và nhiều chất đồng loại với PGE khi uống có tác dụng làm giảm bài tiết dịch vị và bảo vệ niêm mạc dạ dày. Trong thực nghiệm in-vitro, prostaglandin kích thích cơ trơn do đó làm tăng hoạt động cơ học, nhưng cho đến nay vẫn chưa rõ tác dụng ấy có ý nghĩa sinh lý quan trọng hay không.

Dẫn truyền thần kinh PGE ức chế việc bài tiết NE đầu tận của thần kinh giao cảm. Tác dụng này có vẻ là tiền xynap, nghĩa là do tác động vào một điểm ở màng trước khe xynap, và có thể làm đảo ngược lại được bằng cách tăng nồng độ calci trong dịch tiếp lưu. Vì vậy, PGE_2 có thể ức chế việc giải phóng NE bằng cách phong bế dòng calci đi vào. Những chất ức chế tổng hợp PGE_2 có thể làm tăng giải phóng NE khi kích thích thần kinh tiết adrenalin.

Catecholamin làm tăng giải phóng PGE_2 từ nhiều mô, có thể do tác động lên chất cảm thụ alpha. Ví dụ ở những mô có thần kinh như lách chẳng hạn, kích thích thần kinh hoặc tiêm NE làm giải phóng PGE_2. Sự giải phóng này sẽ bị phong bế sau khi cắt bỏ thần kinh hoặc dùng các chất phong bế alpha. Như vậy, kích thích thần kinh gây bài tiết NE, chất này lại gây tăng tổng hợp PGE_2; PGE_2 sau đó tác động ngược lên màng tiền xynap làm giảm số lượng NE giải phóng.

Chức năng nội tiết của tụy PGE_2 có cả hai tác dụng tăng cường và ức chế đối với bài tiết insulin từ các tế bào beta in vitro. In vivo, đáp ứng tăng bài tiết insulin sau khi tiêm glucoza vào tĩnh mạch bị ức chế bởi PGE_2. Tác dụng ức chế này có vẻ đặc hiệu đối với glucoza bởi vì đáp ứng đối với những chất gây bài tiết khác không bị ảnh hưởng bởi PGE_2. Những nghiên cứu với những chất ức chế tổng hợp prostaglandin củng cố quan niệm rằng, invivo, PGE_2 nội sinh ức chế bài tiết insulin. Nhìn chung, những thuốc này làm tăng bài tiết insulin và làm tăng tính dung nạp carbonhydrat. Một ngoại lệ là indomethacin, nó ức chế bài tiết insulin sau glucoza và có thể gây tăng đường huyết. Những tác dụng

bất thường của indomethacin có thể là do một vài tác dụng khác chứ không phải do ức chế cyclooxygenaza. Con đường lipooxygenaza có vẻ hỗ trợ cho bài tiết insulin. Trong trường hợp này, một sản phẩm của acid arachidonic có vẻ có tác dụng là 12-HPETE.

Tiêu hoàng thể Ở cừu, cắt bỏ tử cung vào giai đoạn hoàng thể của chu kỳ buồng trứng làm cho hoàng thể được duy trì. Điều này gợi ý rằng bình thường tử cung sản xuất một chất làm tiêu hoàng thể. Một chất có thể nghĩ tới là PGE_2 vì nó làm hoàng thể thoái triển.

SINH LÝ BỆNH Hầu hết các bệnh do chất chuyển hóa của acid arachidonic gây ra là do tăng sản xuất, nhưng cũng có một số ít bệnh lại do giảm sản xuất. Những bệnh sau có thể là do một chế độ ăn thiếu acid arachidonic (một acid béo cần thiết), do tổn thương những mô tổng hợp prostaglandin do điều trị bằng những thuốc ức chế các enzym của con đường tổng hợp.

Tiêu xương: Tăng calci huyết ác tính (Xem thêm các chương 303 và 336) Tăng calci huyết xảy ra trong nhiều trường hợp bệnh ác tính không phải tuyến cận giáp khác nhau. Thừa hormon cận giáp do bản thân cận giáp tăng bài tiết hoặc do những u lạc chỗ bài tiết là một trong những trường hợp đó. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân có calci huyết tương tăng và nguyên nhân của chứng tăng calci huyết này đã rất được quan tâm.

PGE_2 có thể là một chất làm tiêu xương và giải phóng calci từ xương và sản xuất PGE_2 đã tăng lên ở những động vật có calci huyết tăng với những u có thể cấy ghép được. Điều trị những động vật này bằng những chất ức chế tổng hợp PGE_2 làm giảm hàm lượng PGE_2 và giảm tăng calci huyết. Cũng như vậy, những bệnh nhân bị bệnh ác tính có tăng calci huyết thường bài tiết những sản phẩm chuyển hóa của PGE_2 theo nước tiểu rất nhiều so với những người cũng bị bệnh ác tính nhưng không có tăng calci huyết. Những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin làm giảm mức calci huyết. Có khoảng 5 đến 10 phần trăm người bệnh ác tính có tăng calci huyết và có thể được điều trị bằng những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin.

Nguyên nhân gây thừa PGE_2 ở những bệnh nhân này vẫn chưa được xác định. Thoái hóa PGE_2 ở gan và phổi phải tăng lên để bù cho số lượng PGE tuần hoàn tăng lên. Có thể là số lượng lớn PGE này là do một u bài tiết vào máu mà gan và phổi không đủ sức thoái hóa hết. Thêm vào đó nếu di căn lại ở ngay phổi thì máu tĩnh mạch sẽ đi thẳng vào máu tuần hoàn mà không qua mô phổi. Những tế bào u tổng hợp PGE trong nuôi cấy và những tế bào u di căn vào xương có thể tổng hợp PGE gây tiêu xương tại chỗ. Tăng calci huyết ở người bệnh ác tính có thể xảy ra khi không phát hiện được di căn vào xương, nhưng những biện pháp để phát hiện di căn trên lâm sàng, ví dụ máy quét đồng vị phóng xạ chưa đủ nhạy để phát hiện những tổn thương nhỏ.

Tiêu xương: Viêm khớp dạng thấp và nang răng (Xem chương 263). Sản xuất thừa PGE_2 đã được giả thuyết là nguyên nhân gây loãng xương cạnh khớp hoặc mòn xương ở những người bị bệnh viêm khớp dạng thấp. Màng khớp bị thấp tổng hợp PGE_2 trong môi trường nuôi cấy và môi trường này gây tiêu xương. Hơn thế nữa, việc cho thêm indomethacin vào môi trường nuôi cấy làm phong bế khả năng tiêu xương này. Vì rằng indomethacin không ngăn chặn tiêu xương bởi PGE_2 có sẵn, có vẻ là PGE_2 do màng khớp sản xuất là nguyên nhân tiêu xương.

Những tế bào của nang răng lành tính cũng gây tiêu xương và tổng hợp PGE_2 trong môi trường nuôi cấy. Hơn nữa tác dụng tiêu xương của môi trường nuôi cấy này sẽ giảm đi nếu ta thêm indomenthacin vào môi trường trước khi nuôi cấy. Một vấn đề liên quan là trường hợp tiêu ở xương của những người bị bệnh viêm quanh răng, một bệnh viêm lợi phổ biến, hàm lượng PGE_2 trong lợi bị viêm cao hơn trong lợi bình thường. Như vậy, có thể là tiêu ở răng ít nhất cũng một phần là do sản xuất thừa tại chỗ chất chuyển hóa của acid arachidoric này.

Hội chứng Bartter (xem chương 228). Hội chứng Bartter được đặc trưng bởi nồng độ renin, aldosteron và bradikinin trong huyết tương tăng cao; bởi sự đề kháng đối với tác dụng tăng áp của angiotensin; kali huyết thấp; kiềm huyết; và giảm kali thận trong khi huyết áp vẫn bình thường. Cơ sở của việc giả thiết rằng PGE_2 và PGI_2 là nguyên nhân của rối loạn này là PGE_2 và PGI_2 kích thích bài tiết renin và tác dụng tăng áp của angiotensin tiếp lưu bị hạn chế bởi tác dụng giãn mạch của PGE_2 và PGI_2. Tăng bài tiết renin dẫn tới tăng bài tiết aldosteron, chất này có thể làm tăng hoạt tính kallikrein nước tiểu.

Củng cố cho giả thiết này là sự kiện PGE_2 tăng và 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ có mặt trong nước tiểu của những bệnh nhân có hội chứng này. Cũng đã chứng minh được sự tăng sinh của những tế bào kẽ của vùng tủy thận (những tế bào này tổng hợp PGE khi nuôi cấy). Những phát hiện này dẫn tới việc thử dùng những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin trong điều trị bệnh. Indomethacin (và những chất ức chế khác) làm giảm nhẹ rõ rệt các triệu trứng, trừ kali huyết thấp. Vậy một prostaglandin, có thể là PGE_2 và/hoặc PGI_2 có thể đã gây ra những biểu hiện của hội chứng Bartter.

Đái tháo đường (xem chương 327) Tiêm tĩnh mạch một lượng glucoza lớn cho người bình thường gây ra (trong giai đoạn đầu) tăng bài tiết đột ngột insulin vào máu và sau đó một giai đoạn dài hơn, được gọi là giai đoạn hai, bài tiết insulin chậm hơn. Người bị đái tháo đường loại hai (không phụ thuộc insulin, trưởng thành) không có giai đoạn đáp ứng đầu và giai đoạn hai thì giảm không giống nhau. Đáp ứng bài tiết insulin đối với những chất gây bài tiết khác như arginin, isoproterenol, glucagon và secretin vẫn được duy trì. Như vậy đái tháo đường có vẻ là một tổn thương đặc hiệu ngăn cản sự nhận biết tín hiệu glucoza. Vì rằng PGE ức chế bài tiết insulin ở người bình thường đáp ứng với glucoza, những thuốc ức chế tổng hợp prostaglandin nội sinh đã được dùng cho người bệnh đái tháo đường loại hai để thử xem bài tiết insulin có được cải thiện không. Cả salicylat natri và aspirin đều làm tăng nồng độ insulin huyết tương cơ sở, khôi phục một phần giai đoạn đáp ứng đầu và tăng cường giai đoạn đáp ứng sau, và làm tăng sự dung nạp glucoza.

Ống động mạch Botal (xem chương 185). Ống động mạch của cừu thì nhạy cảm với tác dụng gây giãn mạch của PGE_2 và trong thành của ống thì có những chất giống PGE. Vì vậy, PGE_2 nội sinh có thể duy trì sự nối thông của ống động mạch. Vì rằng những chất ức chế tổng hợp prostaglandin gây co ống thông động mạch của thai cừu người ta đã thử dùng indomethacin cho những trẻ đẻ non còn ống thông. Điều trị như thế trong nhiều ngày gây co thắt ống thông ở đa số trường hợp, nhưng có một số cần một đợt điều trị thứ hai, và một thiểu số thì phải mổ thắt ống. Thai dưới 35 tuần tuổi hầu hết đáp ứng tốt.

Nhiều người bệnh tim bẩm sinh cần có ống thông mới sống được. Dòng máu lên phổi qua ống thông là cần thiết trong những trường hợp mà ống là con đường chính để đưa máu tĩnh mạch từ quai động mạch chủ lên phổi, chẳng hạn trong bệnh hẹp động mạch phổi hoặc hẹp van ba lá. Vì rằng PGE gây giãn cơ trơn của ống động mạch của thai cừu, người ta đã thử tiêm tĩnh mạch PGE để duy trì ống thông động mạch ở những bệnh nhân trên thay thế cho một phẫu thuật cấp cứu. Tiếp lưu như thế làm tăng tạm thời dòng máu lên phổi và cải thiện độ bão hòa oxy của máu cho đến khi phẫu thuật chỉnh hình cần thiết có thể thực hiện được. Mạch nối tắt phải sang trái này cho phép PGE tiếp lưu tĩnh mạch có thể đến ống thông mà không bị thoái hóa ở phổi. Trong trường hợp này, bản thân quá trình bệnh lại làm dễ dàng cho việc chữa bệnh.

Loét tiêu hóa (xem hình 235) Sự bài tiết quá nhiều acid dịch vị của người bị loét tiêu hóa gây ra tổn thương niêm mạc. Nhiều chất tương tự PGE ức chế bài tiết acid dịch vị và có tác dụng bảo vệ tế bào. Những thuốc này làm giảm đau và giảm bài tiết acid dịch vị nhiều hơn là thuốc vờ. Hơn thế nữa khi soi dạ dày, người ta thấy thuốc tương tự PGE làm ổ loét chóng liền hơn là thuốc vờ.

Kinh đau (xem chương 331) Kinh đau thường đi kèm với co tử cung. Sự kiện là một số thuốc dùng điều trị rối loạn này cũng ức chế tổng hợp prostaglandin gợi ý rằng những sản phẩm chuyển hóa của acid arachidonic có thể có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của kinh đau. Prostalandin nhóm E và có mặt trong nội tử cung của người. Tiêm tĩnh mạch của chất nào cũng gây co tử cung và việc dùng các chất ức chế tổng hợp prostalandin làm giảm nồng độ PG và PGE trong máu kinh. So sánh thuốc ức chế tổng hợp prostalandin với thuốc vờ ở những phụ nữ có kinh đau gợi ý rằng thuốc làm triệu chứng giảm nhẹ nhiều hơn.

Hen (Xem chương 202).

Phản ứng viêm và phản ứng miễm dịch (Xem chương 62 và 260) Những thuốc như là aspirin có tác dụng chống sốt, chống viêm và giảm đau. Nhiều bằng chứng xác nhận mối liên quan giữa viêm và các chất chuyển hóa của acid arachidonic: (1) những kích thích gây viêm như histamin và bradylinin cũng làm giải phóng prostaglandin nội sinh; (2) Leucotrien C_4, D4, E_4 gây co phế quản mạnh hơn histamin; (3) Nhiều chất chuyển hóa của acid arachidonic gây giãn mạch và tăng đau; (4) PGE_2 và LTB_4 có mặt ở những vùng viêm. Bạch cầu đa nhân giải phóng

những sản phẩm này trong lúc thực bào và đó là những hóa hướng động đối với bạch cầu; (5) Nhiều prostaglandin gây tăng tính thấm thành mạch, một phản ứng của viêm, gây phù tại chỗ; (6) Tác dụng gây giãn mạch của PGE không bị xóa bỏ bởi atropin, propanlol, methysergide, hoặc kháng histamin, những chất đối kháng của một chất khác cũng có thể gây phản ứng viêm. Như vậy, PGE có thể có vai trò trực tiếp gây viêm và một vài chất gây viêm có thể tác động đo làm giải phóng PGE; (7) Một số chất chuyển hóa của acid arachidonic có thể gây đau ở động vật và tăng đau hoặc tăng mẫn cảm với đau ở người; (8) PGE có thể gây sốt sau khi tiêm vào não thất hoặc vùng dưới đồ của động vật; (9) Những chất gây sốt làm tăng nồng độ của prostaglandin trong dịch não tủy trong khi các chất ức chế tổng hợp prostaglandin làm hạ sốt và giảm bài tiết prostaglandin vào dịch não tủy.

Các chất chuyển hóa của acid arachidonic cũng có thể có vai trò trong đáp ứng miễn dịch. Những lượng nhỏ PGE2 có thể làm mất tác dụng kích thích lympho bào của người như những chất gây phân bào như phytohemagglutinin, và phản ứng viêm thì gắn liền với sự giải phóng các chất chuyển hóa của acid arachidonic tại chỗ, những chất này có thể tác dụng như chất điều hòa âm tính đối với chức năng của lympho bào. Sự giải phóng PGE của những lympho bào đối với tác dụng ức chế của PGE2 tăng theo tuổi, và indomethacin làm tăng tính mẫn cảm của lympho bào đối với những chất gây phân bào ở một mức độ lớn ở người có tuổi. Lympho bào được nuôi cấy lây từ người bệnh Hodgkin bài tiết nhiều PGE2 sau khi thêm phytohemagglutinin và tính nhậy cảm của lympho bào được thúc đẩy bởi indomethacin. Khi tế bào T ức chế bị loại khỏi môi trường, số lượng PGE2 được tổng hợp sẽ giảm đi và tính nhậy cảm của lympho bào của người bệnh Hodgkin và người bình thường không khác nhau nữa. Miễn dịch tế bào bị kìm hãm ở người bệnh Hodgkin có thể là do sự ức chế của PGE đối với chức năng của lympho bào.

69. CÁC CHUỖI PEPTID CÓ HOẠT TÍNH THUỐC PHIỆN NỘI SINH

Các chuỗi peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh, gồm các enkephalin và các endorphin có ở vùng dưới đồi, não, các tuyến nội tiết (tuyến yên, tuyến thượng thận, buồng trứng, tinh hoàn) và ở cả đường tiêu hóa (kể cả tụy tạng). Các peptid này tạo thành một nhóm khoảng 10-15 chất với chiều dài từ 5 đến 31 acid amin. Một số chất trong chúng có cùng con đường sinh tổng hợp và bài tiết giống các hormon như hướng vỏ thượng thận (ACTH; nội tiết kích thích các tế bào sinh sắc tố α và β (α-MSH và β-MSH) và hormon hướng lipid bêta (β.LPH). Chúng có (1) Các đặc tính giảm đau giống morphin; (2) các tác dụng về hành vi; (3) các chức năng dẫn truyền và điều hòa thần kinh. Dĩ nhiên các peptid này còn có vai trò trong các chức năng khác như trí nhớ, học tập đáp ứng với các stress, sinh sản, dẫn truyền đau, điều hòa cảm giác ngon miệng, điều hòa hô hấp, điều nhiệt (bảng 69-1). Ngoài ra, đáp ứng trấn an (placebo response), giảm đau qua trung gian châm cứu, mất kinh do sang chấn và bệnh sinh của sốc có thể liên hệ có tính cơ giới với các enkephalin và endorphin. Sự yên tâm, tính dễ bị kích thích, sự kích động, hành vi bạo lực, chứng giữ nguyên tư thế, chứng ngủ rũ, chứng tăng trương lực cũng có thể có liên quan tới các endorphin. Các hiện tượng hành vi khác như thói quen hút thuốc lá, chứng nghiện rượu, nghiện thuốc có thể phản ánh sự bất thường sinh hóa của hệ thống này.

Việc phát hiện các enkephalin và các endorphin bắt đầu bằng nhận dạng và xác định đặc tính của các thụ thể thuốc phiện trước khi phân lập được các chuỗi peptid đầu tiên có hoạt tính thuốc phiện nội sinh. Sự có mặt của các thụ thể gắn với các alcaloid thuốc phiện như morphin tại hệ thần kinh trung ương và các mô khác làm nảy sinh vấn đề tìm kiếm lí do tồn tại của chúng. Có vẻ là không phải là các thụ thể tồn tại để tương tác với các thuốc được đưa từ ngoài vào mà người ta giả thiết là có các chất nội sinh mang đặc tính giống morphin và từ đó, mọi cố gắng huy động để xác định các chất đó.

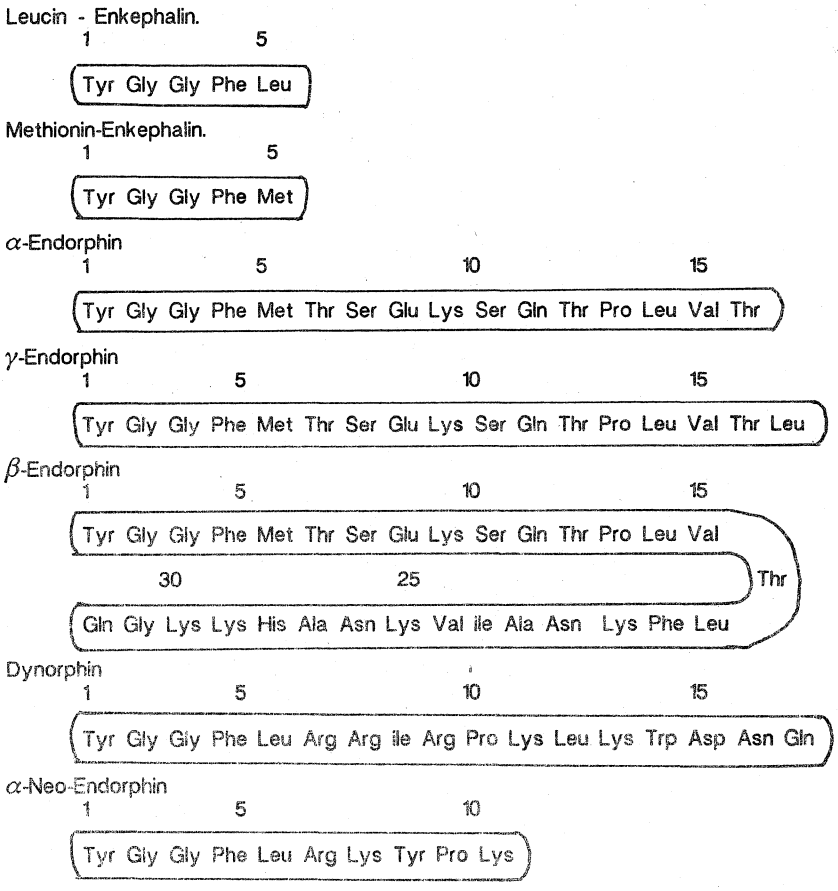
Năm 1975, Hughes và Kosterlitz cùng các đồng nghiệp công bố đã phát hiện được hai loại chuỗi peptid của não phân tử nhỏ (5 acid amin) gắn với các thụ thể thuốc phiện, có tác dụng mạnh hơn morphin. Họ đặt tên cho các peptid đó là các *enkephalin* (có nghĩa là "ở trong đầu"). Mấy tháng sau 3 peptid mang hoạt tính thuốc phiện nữa có kích thước lớn hơn các enkephalin được phân lập từ các chiết xuất dưới đồi - tuyến yên. Và được đặt tên là các endorphin [viết tắt của morphin nội sinh

(endogenous morphin)]. Về sau dynorphin và α.neoendorphin và các chất khác lần lượt được bổ xung vào danh sách này. Thuật ngữ *endorphin* được một số tác giả sử dụng như là một từ chung để gọi tất cả các peptid có hoạt tính thuốc phiện.

CẤU TRÚC VÀ SINH TỔNG HỢP

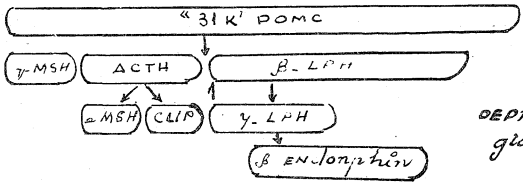
Cấu trúc của nhiều chất thuốc phiện nội sinh được mô tả trong hình 69-1. Dù các chất này không liên quan về mặt hóa học với morphin nhưng kết quả nghiên cứu mẫu phân tử cho thấy phân tử morphin có thể giống hệt hình thể dự đoán trước của các enkephalin và các endorphin tại thời điểm chúng tương tác với các thụ thể.

Về mặt cấu trúc. các chất này giống nhau ở 4 acid amin của amin đầu tận cùng tạo nên "nhân hoạt tính" của chúng, dù mỗi chất có những đặc tính sinh học riêng. Các enkephalin tạo nên một nhóm có khả năng gắn với các thụ thể thuốc phiện chắc hơn bản thân morphin và có tác dụng mạnh hơn 20-70 lần các alcaloid của morphin trong các thử nghiệm sinh học in vivo và vi tro. Sở dĩ tính dễ biến đổi nhanh chóng của các chất này có thể khiến người ta đánh giá thấp hiệu lực của chúng trong một số thử nghiệm là vì hậu quả giáng hóa men của chất nhỏ nhất trong số các chất này là enkephalin.



Hình 69-1. Cấu trúc của một số peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh - 4 acid amin ở đầu tận cùng (cực trái) giống hệt nhau đối với tất cả các chuỗi peptid. Tại vị trí số 5 có thể thấy methion hoặc leucin.

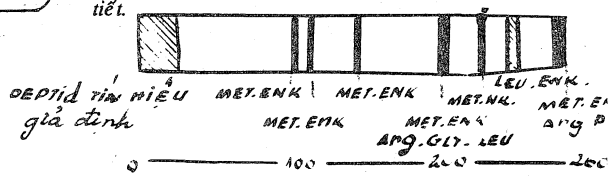
Mặc dù các peptid có hoạt tính thuốc phiện có những nét đặc trưng hóa học. Song chúng lại sinh ra từ những con đường sinh tổng hợp khác nhau. Tại tuyến yên, β-endorphin là chất endorphin phong phú nhất, được tổng hợp như một phần của phân tử tiền thân lớn hơn (có tên là pro-opiomelanocortin hay POCM) và chất này cũng là phân tử chứa chuỗi nguyên vẹn ACTH, α-MSH, β-MSH và β-LPH (hình 69-2). Phân tử tiền thân này cũng có khả năng sản sinh ra các dạng endorphin khác, đó là các mẫu có tên là endorphin α và β. Các vị trí tách "typ tiền hormon" tồn tại trong phân tử POCM và cho phép tạo ra mỗi chuỗi peptid nói trên tại một số vị trí giải phẫu. Vì thế lipotropin bêta có lẽ là tiền hormon của β-endorphin. Mặc dù lipotropin bêta có phổ hoạt tính sinh học riêng của nó nhưng ý nghĩa sinh học của nó ở người vẫn chưa được xác định rõ. Điều quan trọng nhất là con đường sinh tổng hợp này đại diện cho những phương thức duy nhất mà tuyến yên sản xuất ra ACTH. Do vậy sinh tổng hợp ACTH và β-endorphin liên quan khăng khít với nhau không thể tách ra được tại tuyến yên do bắt nguồn từ một gen duy nhất mã hóa cho cả hai hormon. Khi tuyến yên tiết ACTH, nó cũng tiết cả β-endorphin.



Hình 69-2. Con đường sinh tổng hợp β-endorphin tại tuyến yên. Một protein tiền thân duy nhất, pro-opiomelanocartin (POMC) (trọng lượng phân tử khoảng 31.000) được tổng hợp trước tiên từ sự dịch mã của một gen mã hóa cấu trúc của ACTH, β-lipotropin (β-LPH) và β-endorphin. Sự tách tiền hormon có thể tạo ra các hormon khác cùng một tiền chất, dù nó hay diễn ra tại các mô tế bào hơn là tại tuyến yên. Các chữ viết tắt: MSH = melanocyte-stimulating hormone (hormon kích thích hắc tố bào); LPH = lipotropin; CLIP = corticotropin-like intermediate peptide (peptid trung gian giống corticotropin); ACTH = adrenocorticotropin.

Qúa trình biệt hóa POMC xảy ra ở các mô khác nhau. Quá trình này có thể bao gồm cả sự bất hoạt chuyển hóa các peptid sinh ra từ tiền chất tại những vị trí phải phẫu nhất định của tiền chất. Ví dụ: dù tuyến yên không chuyển hóa ACTH thành các mẩu bé hơn nhưng vùng dưới đồi chuyển phân tử tiền thân thành α.MSH. Chất β.MSH được sinh ra tại thùy trung gian của các loại động cấp thấp. Loài người không có thùy trung gian tạo thành một thực thể giải phẫu riêng biệt nào chỉ có sản xuất β.MSH từ các tế bào rải rác trong tuyến yên thôi. Các tế bào tuyến yên β-endorphin, β-lipotropin và ACTH. Trong các tế bào khác, các sản phẩm bài tiết cuối cùng được xác định bằng cách tách ra các phân tử tiền thân lớn nhờ bộ máy enzym trong các tế bào ấy. Dù nhiều loại tế bào có thể tổng hợp cùng một sản phẩm gen sơ cấp, song biểu hiện bài tiết hormon cuối cùng lại có thể khác nhau hoàn toàn.

Hình 69-3. Tiền chất sinh tổng hợp của các enkephalin (tiền proenkephalin A) tại tuyến thượng thận. Tiền chất protein chứa 260 acid amin và có trọng lượng phân tử khoảng 50.000. Sự tách typ tiền hormon có khả năng tạo nên 6 bản sao loại Methionin. Enkephalin (Met-enk) và một bản sao loại leucein-enkephalin (leu-enk) từ một phân tử tiền chất đơn độc. Chuỗi peptid tín hiệu ở đầu tận cùng amin (phần cực trái) của protein tiền chất có đặc điểm của protein chế tiết.



Các enkephalin bắt nguồn từ những tiền chất khác nhau chẳng hạn tuyến thượng thận sinh tổng hợp các enkephalin như một phần của một protein lớn (trọng lượng phân tử 50.000) gọi là pro-enkephalin và một cấu trúc leucin-enkephalin (hình 69-3). Lại chính các vị trí tách typ tiền hormon điển hình phác họa các cấu trúc enkephalin. Các dynorphin và neoendorphin bắt nguồn từ một phân tử tiền thân riêng biệt thứ 3; gọi là proenkephalin B.

Các peptid "ẩn" phụ thêm được mã hóa trong các cấu trúc của protein tiền thân này và có khả năng được giải phóng nhờ tách ra typ tiền hormon. Liệu các peptid ẩn này được bài tiết in vivo hay không nhưng một số đã được hóa tổng hợp và được nhận thấy là có tác dụng sinh học.

Bảng 69-1. Các tác dụng sinh học và các vai trò sinh lý khả dĩ của các thuốc phiện nội sinh

Giảm đau
Tình trạng giống tăng trương lực
Các cơn co giật
Điều hòa nhiệt
Kiểm soát sự ngon miệng
Chức năng sinh sản (về mặt nội tiết)
Hành vi tình dục
Hạ huyết áp
Đáp ứng stress
Giải phóng các hormon dưới đồi/tuyến yên
Biến đổi trí nhớ
Điều hòa hô hấp
Điều hòa đáp ứng miễn dịch

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Cũng giống hormon bản chất peptid khác, giai đoạn đầu thể hiện hoạt tính sinh học của các peptid có hoạt tính thuốc phiện là gắn với các thụ thể đặc hiệu trên màng bào tương của các tế bào đích. Người ta đã nêu ít nhất 5 loại chức năng của các thụ thể thuốc phiện một khi kết hợp với nhiều dạng của của peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh thì hệ thống này rất phức tạp. Tính phức tạp này lại càng tăng do biến đổi cách đáp ứng (giải mẫn cảm, dung nạp, v.v...), với một chất thuốc phiện nào đó theo thời gian hoặc liên quan tới kiểu tiếp xúc với các thụ thể và còn do thực tế là một tế bào thần kinh đơn độc (hoặc tế bào nội tiết) có thể bài tiết nhiều hơn một chất trung gian thần kinh.

Sự tương tác với thụ thể làm hình thành một thông tin viên thứ cấp. Đối với hệ thống thuốc phiện nói chung, sự tương tác với các thụ thể làm giảm cả nồng độ AMP vòng đã bị kích thích lẫn AMP vòng cơ bản; sự tiếp xúc kéo dài với peptid có hoạt tính thuốc phiện làm giảm dài hạn AMP vòng nội tế bào. Tuy nhiên, giống như một đáp ứng bù trừ, số đơn vị adenylat cyclaza tăng dần theo thời gian. Thay đổi sinh hóa này có thể là sự tương quan sinh lý giữa dung nạp với phòng vệ nhanh đòi hỏi liều thuốc phiện cao hơn để ức chế nồng độ AMP vòng. Giảm đột ngột các thuốc phiện khi tế bào đã tích nhiều adenylate cyclaza sẽ giải phóng các đơn vị này khỏi sự ức chế gây nên "sự bắn quá mức" các nồng độ AMP vòng và có lẽ góp phần làm xuất hiện hội chứng ngừng thuốc phiện.

NỘI TIẾT HỌC CỦA CÁC PEPTID DẠNG THUỐC PHIỆN NỘI SINH

Sinh lý nội tiết

Sinh tổng hợp và chế tiết ACTH và β-lipotropin tại tuyến yên có mối liên quan với nhau cả trong tình trạng bình thường lẫn bệnh lý. Trong những điều kiện bình thường, β-lipotropin có nồng độ máu cao hơn β-endorphin, nhưng các phương pháp miễn dịch phóng xạ được sử dụng trong lâm sàng lại nhận biết cả hai chất. Do vậy, nồng độ β-endorphin phản ứng miễn dịch phản ánh nồng độ của cả β-lipotropin lẫn β-endorphin. Các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ cho biết những bằng chứng lâm sàng về mối liên hệ sinh tổng hợp giữa ACTH và β-endorphin. Chẳng hạn trong bệnh Addison, nồng độ ACTH và β-endorphin phản ứng miễn dịch trong huyết tương tăng cao. Tương tự, điều trị thay thế glucocorticoid làm giảm cả ACTH lẫn β-endorphin. Việc xử dụng yếu tố giải phóng hướng vỏ thượng thận (CRF) kích thích sự giải phóng ACTH lẫn β-endorphin phản ứng miễn dịch theo cách như nhau. Trong hội chứng Nelson (phát triển u tuyến yên sau khi cắt bỏ tuyến thượng thận 2 bên do bệnh cushing) cả nồng độ ACTH lẫn β-endorphin *hản ứng miễn dịch đều tăng. Sự sản xuất ACTH ngoài tuyến yên do các u cũng gây tăng quá mức nồng độ* β-endorphin phản ứng miễn dịch. Trong trường hợp này, định lượng β-endorphin phản ứng miễn dịch có tác dụng như một dấu hiệu chứng tỏ có u và trong một số trường hợp có thể cho phép theo dõi kết quả điều trị.

Bệnh Cushing

β-endorphin phản ứng miễn dịch dễ phát hiện và ít bị phân hủy hơn ACTH trong khi cất giữ và thao tác. Hơn nữa sự phân biệt những bệnh nhân Cushing phụ thuộc tuyến yên với người bình thường chỉ dựa vào nồng độ cortisol và ACTH đơn thuần là không đáng tin cậy vì ACTH giải phóng thành từng đợt, nhưng chóng bị thanh thải cả ở người bình thường lẫn bệnh nhân cushing (xem chương 321 và 325).

β-endorphin và β-lipotropin. Có thời gian bán hủy lâu hơn trong máu và như đã nêu trên, có phản ứng chéo trong đa số các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ. Do nồng độ β-endorphin phản ứng miễn dịch cùng với cortisol trong huyết tương có thể có tác dụng chẩn đoán bệnh Cushing. Ngoài ra, đánh giá sự đáp ứng của tuyến yên bằng các nghiệm pháp ức chế bằng dexa-methason hoặc kích thích bằng metyrapon có thể xác định được bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ đo nồng độ β-endorphin. Do vậy việc đo nồng độ β-endorphin và β-lipotropin huyết tương có thể bổ trợ, nếu không nói là thay thế, cho nồng độ ACTH khi đánh giá hoạt động của trục tuyến yên - thương thận trong những trường hợp nghi ngờ bệnh Cushing. Ngoài ra các cách chế tiết hormon cũng có thể bị biến đổi trong những tình trạng sinh lý bất thường. Chẳng hạn các u tuyến yên gây nên bệnh Cushing có thể chế tiết một tỷ lệ β-lipotropin/β-endorphin khác với tỷ lệ này khi tuyến yên bình thường.

Các yếu tố giải phóng

Có hai hướng chung được sử dụng để đánh giá vai trò các endorphin trong sinh lí bình thường. (bảng 69-2). Hướng thứ nhất là xác định khi đưa trực tiếp các chất peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh vào động vật hoặc người bằng đường toàn thân hoặc qua dịch não tủy. Ví dụ, việc sử dụng có tính chất dược lý học chất β-endorphin làm tăng bài tiết hormon tăng trưởng (GH), prolactin (Prl), arginin-vasopressin (AVP) và giảm chế tiết ACTH, cortisol hormon hình thành hoàng thể (LH) và hormon kích thích nang trứng (FSH). Người ta cho rằng tác dụng của β-endochin trên tuyến yên không phải do tác dụng trực tiếp lên tuyến mà do điều hòa giải phóng các hormon từ vùng dưới đồi vì thế chúng không phải là yếu tố giải phóng trực tiếp của vùng dưới đồi. Cách tiếp cận khác trong việc xác định vai trò các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh là đánh giá tác dụng các chất đối kháng thuốc phiện chọn lọc như naloxon. Các chất này ngăn cản tác dụng các chất thuốc phiện nội sinh, làm bộc lộ vai trò tương lực hoặc sinh lí của các peptid có hoạt tính thuốc phiện. Đưa naloxon vào làm tăng LH, FSH, ACTH và ngăn chặn tăng nồng độ prolactin do (stress). Tuy nhiên, naloxon không làm giảm nồng độ GH ở những bệnh nhân to cực (acromegaly) hoặc nồng độ Prl ở những người bị u tế bào sinh prolactin.

Bảng 69-2. Các tác dụng nội tiết của các peptid có hoạt tính thuốc phiện và các chất đối kháng thuốc phiện.

Các hormon	Peptid dạng thuốc phiện	Naloxon
Hormon tạo hoàng thể (LH)	↓	↑
Hormon kích thích nang (FSH)	↓	↑
Hormon tăng trưởng (GH)	↑	⇔
Prolactin (Prl)	↑	⇔ hoặc ↓
Hormon chống bài niệu (ADH)	↓	↑
Hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH)	↓	↑
Cortisol	↓	↑
Insulin	↑	⇔
Glucagon	↑	⇔
Somatostatin	↓	⇔

Nội tiết học sinh sản

Đưa các chất đối kháng thuốc phiện vào cơ thể làmn biến đổi cách chế tiết các gonadotropin khiến người ta nghĩ tới vai trò endorphin trong sinh sản bình thường. Các tác dụng đó phụ thuộc giới, tuổi, chủng loại và nồng độ các steroid giới tính lúc nghiên cứu. Dùng chất đối kháng thuốc phiện vào sẽ làm tăng tần số và biên độ chế tiết và giao động của LH. Khiến người ta nghĩ rằng các gonadotropin bị các peptid có hoạt tính thuốc phiện ức chế về mặt trương lực. Các endorphin có trong máu hệ thống gánh hạ khâu não các loài linh trưởng. Nồng độ các endorphin cao suốt thời kỳ giữa giai đoạn tạo nang và thời kỳ hoàng thể của chu kỳ kinh nhưng hoàn toàn không phát hiện được lúc hành kinh. Tương tự nồng độ β-endorphin ở tuần hoàn gánh hạ khâu não thấp hoặc không đo được ở những động vật bị cắt bỏ buồng trứng điều này gợi ý rằng các steroid buồng trứng có thể điều hòa vai trò cho phép điều tiết endorphin tại hạ khâu não và β-endorphin có thể có vai trò điều hòa trong chu kỳ kinh nguyệt bình thường.

Ngoài ra, các endorphin có thể có vai trò trong sự trưởng thành giới tính. Tăng đều đặn nồng độ β-endorphin huyết tương xảy ra trong quá trình dậy thì của con người và giảm tính nhậy cảm với ức chế chế tiết LH qua vai trò trung gian của chất thuốc phiện ở trục dưới đồi-tuyến yên xảy ra ở động vật khi chúng trưởng thành. Do vậy, sự "thoát khỏi" ức chế trương lực có thể báo hiệu bắt đầu dậy thì.

Chức năng sinh sản bất thường ở một số phụ nữ có thể có liên quan đến hư biến nồng độ các peptid có hoạt tính thuốc phiện. Stress cực mạnh thường làm chậm dậy thì ở các cô gái. Tương tự, phụ nữ có thể bị rối loạn kinh nguyệt hoặc thậm chí mất kinh trong những lần bị stress, điều này có lẽ phản ánh tác dụng của nồng độ endorphin trung ương do stress sinh ra và kéo theo sự ức chế chế tiết gonadotropin từ tuyến yên.,

Những phụ nữ nghiện thuốc ngủ ít khi kinh nguyệt bình thường (thậm chí thấy rõ cả sút cân). Tình trạng này một lần nữa gợi ý mối liên quan giữa sự hoạt hóa thụ thể thuốc phiện với sự ức chế chức năng sinh sản về phương diện nội tiết. Cuối cùng, nồng độ β-endorphin phản ứng miễn dịch ở máu ngoại biên) phản ánh sự chế tiết của tuyến yên) tăng nhiều lần khi tập luyện đều đặn và tích cực, cũng như thiểu kinh hoặc vô kinh ở những nữ vận động viên có thể phản ánh tác dụng của β-endorphin sinh ra do tập luyện đối với chế tiết gonadotropin. Vì thế, trong một số tình trạng "stress" các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh có thể dùng để ức chế rụng trứng. Sau nữa, bên cạnh não và tuyến yên, hệ thống tiền endorphin/tiền ACTH có cả ở buồng trứng, tinh hoàn và rau thai càng gợi ý vai trò các chất thuốc phiện nội sinh đối với sinh sản.

Đái tháo đường

Các tế bào chứa endorphin có họ hàng gần gũi với các tế bào chứa Insulin trong tụy nội tiết. β-endorphin kích thích sự giải phóng insulin và glucgon, ức chế chế tiết somatostatin và những tác dụng này có thể bị naloxon làm đảo ngược. Những bệnh nhân đái đường không phụ thuộc insulin, dùng chlorpropamid dễ đỏ mặt sau khi uống rượu. Dáp ứng đỏ mặt này bị naloxon ức chế, còn các peptid có hoạt tính thuốc phiện lại làm nó xuất hiện, nên người ta cho là có liên quan tới tăng tính nhậy cảm với các thuốc phiện nội sinh ở những người mắc bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, ý nghĩa vai trò của endorphin đối với chuyển hóa cacbon hydrat hoặc phần đóng góp của β-endorphin vào sinh lí bệnh học đái đường còn chưa được xác lập.

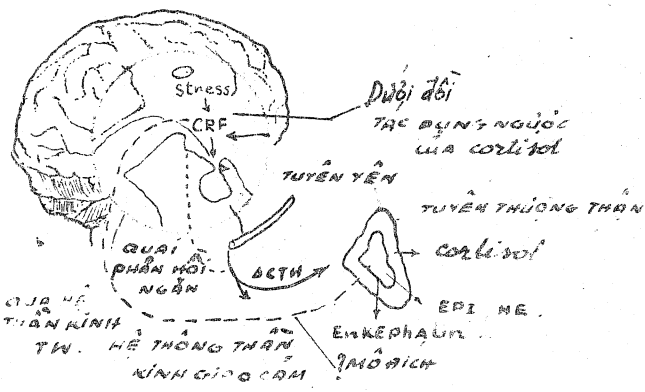
SINH LÍ THẦN KINH CỦA CÁC PEPTID CÓ HOẠT TÍNH THUỐC PHIỆN NỘI SINH

Xác định vị trí giải phẫu

β-endorphin có trong tuyến yên và não; Tại tuyến yên của người, người ta thấy các tế bào chứa ACTH và endorphin ở vùng trước giữa của thùy trước, vùng bờ sau của thùy trước và trong các sợi thần kinh của thùy sau. Theo tiêu chuẩn sinh hóa tế bào học, tuyến yên là nơi giàu endorphin nhất trong cơ thể.

Vùng dưới đồi chứa các tế bào thần kinh tổng hợp endorphin. Các nơron này có những nhánh dài vươn tới tận các vùng não khác. Chẳng hạn các vùng não gắn với hệ viền chứa một lượng đáng kể β-endorphin, phản ứng miễn dịch, điều này gợi ý vai trò của nó về trí nhớ, học tập và cảm xúc.

Các nơron có chứa các endorphin thậm chí còn được phân bố rộng rãi hơn trong hệ thần kinh trung



Hình 69-4. Đáp ứng hormon đối với stress giải phóng các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh và các hormon khác vào hệ thống tuần hoàn chung và dịch não tủy.
Các chữ viết tắt: CRF = Yếu tố giải phóng hormon hướng vỏ thượng thận; EP =: epinephrin; NE= No-epinephrin, CNS = hệ thần kinh trung ương; ACTH= , hormon hướng vỏ thương thận.

ương. Nồng độ các chất này rất cao trong tủy sống vùng lưng. Là vùng có nhiều thụ thể với chất thuốc phiện và có liên quan tới sự dẫn truyền cảm giác đau (xem chương 3). Các enkephalin cũng còn thấy tại đường tiêu hóa. Nồng độ của chúng tại đây cao hơn cả trong não. Enkephalin được tổng hợp trong các tế bào ưa crôm tủy thương thận và được tích lũy trong cùng những hạt chế tiết với các cathecolamin. Các enkephalin được giải phóng như là một phần sự đáp ứng với các stress cùng với epinephrin và no-epinephrin (hình 69-4). Tương tự, nồng độ enkephalin máu cao trong bệnh u tế bào ưa crôm.

Dẫn truyền đau và làm giảm đau

Các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh có vai trò trong điều hòa dẫn truyền cảm giác đau. Tại sừng sau tủy sống, các enkephalin được giải phóng từ các nơron trung gian và tác động vào các sợi cảm giác đau hướng tâm từ ngoài biên vào. Các sợi cảm giác này hình thành các khớp thần kinh trong chất xám sừng sau tủy sống cùng nối với một hệ nơron thứ hai bắt chéo và đi lên qua tủy sống gọi là đường tủy-đồi thị bên. Sự giải phóng các enkephalin (có thể bị ảnh hưởng do luồng dẫn truyền từ các trung tâm phía trên tới các nơron đi xuống), ức chế giải phóng chất P-một chất trung gian dẫn truyền thần kinh,làm trung gian gây đau-từ các sợi ly tâm đi vào sừng sau (xem chương 3).

Tiêm liều nhỏ β-endorphin vào hệ thần kinh trung ương làm giảm đau ở động vật. Kích thích đưa các vùng não liên quan đến dẫn truyền đau như vùng chất xám quanh não thất chẳng hạn sẽ làm giảm đau và tăng nồng độ endorphin hoặc enkephalin trong dịch não tủy. Ở mèo bị mất não tiêm enkephalin vào một vùng khu trú sẽ ngăn cản có tính chọn lọc sự kích thích tự phát các nơron có liên quan đến dẫn truyền cảm giác đau.

Ở người, người ta thấy nồng độ β-endorphin tăng trong dịch não tủy những bệnh nhân đau mạn tính do bệnh ác tính hoặc do chứng hỏa thống. Cũng như ở động vật, kích thích điện các vùng quanh não thất làm giảm đau và tăng nồng độ β-endorphin phản ứng miễn dịch còn tiêm trực tiếp β-endorphin vào dịch não tủy những người mắc bệnh ác tính giai đoạn cuối sẽ làm giảm đau kéo dài và không bị tác dụng phụ kiểu morphin.

Châm cứu và tác dụng của thuốc vờ

Tác dụng giảm đau của châm cứu có thể là thông qua các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh. Trong một số nghiên cứu, giảm đau do châm cứu có kèm tăng các endorphin trong dịch não tủy và nếu tiêm đồng thời naloxon (một chất đối kháng thuốc phiện) sẽ làm mất tác dụng giảm đau của châm cứu. Tương tự, các tác dụng của thuốc vờ có thể phản ánh khả năng huy động hệ thống peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh của một người. Trong những nghiên cứu mà kích thích đau là do nhổ răng, thì giảm đau bằng thuốc vờ có thể bị đảo ngược bằng cách dùng naloxon. Tương tự, các hiện tượng dung nạp và phụ thuộc thuốc vờ phù hợp với những đặc tính đã biết của hệ thống thuốc phiện nội sinh.

Các tác dụng ứng xử

Tiêm cho động vật một liều peptid có đặc tính thuốc phiện nội sinh thấp hơn liều cần để giảm đau sẽ làm phát sinh những đáp ứng hành vi đặc hiệu nổi bật.

Chuột được tiêm β-endorphin vào não thể hiện những hành vi giống như giữ nguyên tư thế do hậu quả của những cơn động kinh hồi hải mã lan rộng. Những dạng hành vi có tính chất định hình như làm động tác "lắc như chó ướt" cũng có thể gặp. Ở mèo sẽ thấy xảy ra đáp ứng kiểu hung dữ.

Ngoài ra, cũng đã có những gợi ý rằng nồng độ bất thường của các chất dạng thuốc phiện nội sinh hoặc các thụ thể của chúng có thể đóng vai trò nguyên nhân hoặc bổ trợ trong các trạng thái rối loạn tâm thần chủ yếu.

Trong một nghiên cứu về tâm thần phân liệt, tần suất gặp ảo thính giảm ở những người dùng naloxon. Tuy vậy, những cố gắng khác nhằm tìm mối tương quan giữa nồng độ β-endorphin với các tình trạng trầm cảm, thao cuồng hay rối loạn tâm thần khác chưa thành công.

Người ta cho rằng hành vi nghiện ở người có liên quan với thay đổi nồng độ các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh. Dễ nghiện thuốc ngủ có thể là một rối loạn của hệ thống thuốc phiện nội sinh mang mang tính tiền định về mặt di truyền. Ngoài ra một số hành vi thói quen khác đã được mô tả

như "nghiện" chạy marathon và những dạng tập luyện cường độ cao làm tăng dữ dội nồng độ β-endorphin dẫn đến giả thuyết là những hoạt động này tạo ra một "sự tự thưởng" bên trong (trung tâm). Tuy nhiên, người ta chưa có những dữ kiện hậu thuẫn về nồng độ các chất thuốc phiện nội sinh của hệ thần kinh trung ương (có lẽ tại những vị trí giải phẫu rất khu trú).

NHỮNG ĐÁP ỨNG SINH LÝ VÀ BỆNH LÝ KHÁC

Sự sinh nhiệt

Các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh có thể có vai trò trong áp ứng thích nghi với nóng. Cho động vật tiếp xúc với nhiệt độ cao kéo dài sau đó tiêm naloxon sẽ làm tăng nhanh thân nhiệt. Các peptid được mã hóa trong các phân tử tiền thân và liên quan với các endorphin như hormon kích thích tế bào hắc tố gama (γ-MSH) làm giảm thân nhiệt nhanh chóng.

Stress. Trong quá trình stress β endorphin và β—lipotropin chế tiết gia tăng. Tiếp thu tăng ACTH và cortisol. Tương tự, nồng độ prolactin huyết tương cũng tăng trong stress. Hiện tượng này bị ngăn chặn nếu tiêm naloxon vào cơ thể, điều này khiến người ta nghĩ rằng sự giải phóng prolactin qua trung gian stress đã được các thuốc phiện nội sinh kích thích một phần. Ở một số loài, cho ăn gây stress bị naloxon ức chế! Vai trò nội tiết và trung tâm của CRF như là một "hormon stress" gắn sự chế tiết β—endorphin và β-lipotropin tại tuyến yên với ACTH và cortisol thành một bộ phận của đáp ứng stress mặc dù chưa biết rõ các cơ quan mục tiêu chịu tác động của β-endorphin và β-lipotropin (hình 69-4).

Kiểm soát cảm giác ngon miệng thèm ăn

Endorphin có thể có vai trò điều hòa bình thường cảm giác ngon miệng và những rối loạn ăn uống ở chuột và chuột nhắt béo phì di truyền có hiện tượng tăng nồng độ β-endorphin và β-lipotropin và ACTH tại tuyến yên. Tiêm β-endorphin vào não các động vật hoặc tieuem morphin dưới da làm tăng cảm giác thèm ăn. Sự tăng cảm giác thèm ăn ở động vật bị béo phì di truyền (nhưng không tăng ở những con vật bình thường giống hệt nó) cũng bị naloxon ngăn chặn. Giảm cảm giác thèm ăn cũng thấy ở những người dùng các chất đối kháng thuốc phiện nơi tác động của endorphin đối với hành vi ăn uống hình như ở nhân cạnh não thất của vùng dưới đồi. Ngoài những vùng hoạt động có hiệu lực cao của endorphin ở hệ thần kinh trung ương, các thụ thể thuốc phiện còn nằm ở đường tiêu hóa. Hơn nữa, β-endorphin còn được tổng hợp ở tụy, tại đó nó hoạt động theo kiểu cận tiết, để kích thích giải phóng insulin và có lẽ làm tăng cảm giác thèm ăn và làm biến đổi việc sử dụng glucoza.

Huyết áp và sốc

Hạ huyết áp nặng và sốc kích thích tuyến yên chế tiết ACTH, β-endorphin và kéo theo tăng nồng độ cortisol máu tuy nhiên, phần lớn sự đáp ứng stress này có thể không có lợi cho cơ thể. Trong nhiễm trùng huyết, nồng độ β-endorphin phản ứng miễn dịch trong máu tăng trước khi có hạ huyết áp. Tiêm naloxon làm hồi phục huyết áp một phần hoặc hoàn toàn trong sốc nhiễm trùng, sốc tủy (hay sốc thần kinh), sốc chảy máu thực nghiệm và làm giảm tỷ lệ tử vong trong các sốc thử nghiệm này. Lượng β-endorphin giải phóng trong các điều kiện như vậy hình như được điều chỉnh (ít ra là ở một số loài). Tiêm naloxon trong quá trình sốc nôn độc tố thậm chí còn làm tăng nhiều hơn nồng độ β-endorphin điều này khiến ta nghĩ rằng, sự chế tiết β-endorphin được kiểm soát theo cơ chế hoàn ngược, vòng ức chế hoàn ngược giả được định từ tuyến yên tới vùng dưới có thể xảy ra theo vòng tuần hoàn chung vì ụ giữa của vùng dưới đồi là vùng não nằm ngoài hàng rào máu não. Ngoài ra, một nghiên cứu gợi ý rằng các endorphin tuyến yên cũng đi tới vùng dưới đồi theo con đường tuần hoàn gánh dưới đồi - tuyến yên theo cách vẫn thường được coi là một hướng ngược dòng. Điều quan trọng cần lưu ý là nhiều chất trung gian sinh hóa học khác có thể góp phần gây sốc nhiễm trùng, như các peptid điều hòa miễn dịch, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, các thành phần chuyển hóa của acid arachidonic, các kinin và các chất khác (kể cả các chất thuốc phiện nội sinh) đều có thể tham gia vào sốc nhiễm trùng. Sự góp phần tương đối của các chất này gây hạ huyết áp hình như khác nhau tùy giống loài. Vì vậy, vai trò các endorphin và các enkephalin trong sinh lý bệnh của sốc nhiễm trùng ở người còn được nghiên cứu thêm.

Điều hòa hô hấp

Các thụ thể thuốc phiện trong các vùng thân não chịu trách nhiệm điều hòa hô hấp nhưng vai trò các

yếu tố này trong điều hòa hô hấp chưa được xác định. Trong một công trình nghiên cứu, điều trị những bệnh nhân bị bệnh phổi mạn tính có tắc nghẽn bằng naloxon làm tăng mức độ đáp ứng thông khí đối với sức đề kháng đường thở và làm tăng khó thở. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác, naloxan không làm tăng đáp ứng với CO_2 khi cho thở lại. Hơn nữa, đáp ứng thông khí với giảm oxy máu trong thời gian ngắn không thấy thay đổi do naloxon ở người lớn bình thường. Vì vậy, không chắc gì các endorphin đã đóng vai trò quan trọng trong điều hòa hô hấp. Thay vì chúng chỉ tham gia vào ở chế vi điều chỉnh khi và có thể có được trách nhiệm trong các biến thiên điều hòa hô hấp của từng cá nhân. Hoặc giả các tác dụng của chúng có thể tăng lên khi các cơ chế điều hòa bình thường bị rối loạn.

Các tương tác với hệ thống miễn dịch

Các chất thuốc phiện nội sinh có thể tạo nên mối liên hệ sinh hóa giữa não, hệ thần kinh nội tiết với hệ miễn dịch đồng thời cũng có thể giúp giải thích quan niệm là cảm xúc có thể làm thay đổi đáp ứng miễn dịch khả dĩ làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và che lấp bệnh ác tính khi sự kiểm soát miễn dịch không còn ở trạng thái tối ưu nữa.

Các thụ thể thuốc phiện thấy hiện diện trong các bạch cầu hạt, tế bào lympho và các bạch cầu đơn nhân người và có một số bằng chứng là các tế bào lympho sản xuất ra một chất giống β-endorphin. Điều không may là những cố gắng để xác định năng lực điều hòa các đáp ứng miễn dịch của các peptid có hoạt tính thuốc phiện lại cho thấy có cả dạng ức chế lẫn kích thích. Điều này thuộc hệ các thử nghiệm được sử dụng. Các peptid có hoạt tính thuốc phiện kích thích hóa hướng động của đại thực bào người, ức chế hoặc kích thích tăng sinh các tế bào lympho và tác động không đồng đều lên hoạt động tự nhiên của các tế bào diệt. Các tác dụng chỉnh hợp này của các chất thuốc phiện lên đáp ứng của hệ miễn dịch in vivo vẫn còn đang được làm sáng tỏ.

Liên hệ lâm sàng

Những hiểu biết sâu sắc thu thập được từ việc nghiên cứu các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh đem lại những hứa hẹn trong điều trị nhiều rối loạn, đặc biệt trong lĩnh vực sinh đẻ, kiểm soát cảm giác thèm ăn và chữa bệnh béo phì. Làm sáng tỏ con đường và cách thức dẫn truyền cảm giác đau là những nhiệm vụ quan trọng trong điều trị đau. Những hiểu biết sâu hơn nữa về cơ chế tác dụng và những đáp ứng của tế bào đối với các peptid này có thể giúp hiểu biết thấu suốt bản chất sinh bệnh của hiện tượng nghiện, dung nạp và cai thuốc ngủ và về bản chất các biện pháp xử lý hiện tượng này. Các thông tin liên quan đến tâm lý và bệnh tâm thần cũng có thể thu được nhờ những nghiên cứu các peptid này và naloxon đang được nghiên cứu như là một phần trong chế độ điều trị sốc nhiễm trùng. Hiểu biết cấu trúc các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh đã cho phép hóa tổng hợp các chất này và chế tạo các chất tương tự. Các chất tương tự chứa bất kỳ một trong những đặc tính sau đây đều có thể có tác dụng lâm sàng: thời gian tác dụng kéo dài, dưới dạng uống, có hiệu quả cao, có tính chọn lọc trong phổ tác dụng của các thuốc phiện. Nhiều nguyên tắc quan trọng trong xuất hiện các quá trình nghiên cứu các peptid có hoạt tính thuốc phiện nội sinh. Các đặc tính sinh học của các peptid xuất hiện tự nhiên này phụ thuộc không những vào cấu trúc của chúng mà còn phụ thuộc vào vị trí của chúng, và loại tế bào mà chúng tương tác. Ví dụ, chất có cùng cấu tạo hóa học nhưng có thể hoạt động vừa như chất điều hòa thần kinh làm giảm đau vừa như một hormon ảnh hưởng đến chế tiết gonadotropin.

Ngoài ra, việc nghiên cứu hệ thống peptid này đã chỉ rõ một nguyên tắc dược lý học cơ bản. Các thụ thể gắn với các thuốc thì tương tác một cách bình thường với các yếu tố liên kết nội sinh. Những chất nội sinh như vậy có thể thuộc một nhóm hóa học khác với thuốc (như morphin là một alcaloid còn endorphin là một peptid). Hơn nữa, các chất nội sinh có thể tác dụng mạnh hơn và ít tác dụng phụ hơn thuốc hiện đang được dùng. Khai thác nguyên lí này có thể phát hiện được các phức hợp nội sinh có tác dụng giống digoxin, giống các thuốc chống trầm cảm ba vòng hay giống benzodiazepin. Phân lập được các chất này và xác định được cấu tạo của chúng sẽ cung cấp những chất có hoạt tính sinh học mới.

70. CÁC NHU CẦU DINH DƯỠNG

CÁC CHẤT DINH DƯỠNG THIẾT YẾU VÀ KHÔNG THIẾT YẾU VÀ NGƯỠNG CỦA NÓ (NHU CẦU, MỨC CHO PHÉP, VÀ MỨC CHỊU ĐỰNG)

Trong vài thập kỷ qua, những yếu tố khác nhau như tăng thu nhập cá nhân, mở rộng các chương trình trợ giúp công cộng, và có thức ăn chứa nhiều vitamin và muối khoáng, đã làm giảm sự lưu hành phổ biến các bệnh suy dinh dưỡng cổ điển. Tuy nhiên, bệnh suy dinh dưỡng, cả hai thể nặng và nhẹ, còn là một vấn đề lớn, đặc biệt là ở những người nghèo, người già, những người nghiện rượu, người mắc bệnh mạn tính và các bệnh nhân trong bệnh viện. Rất thông thường là tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân không được biết đến trong khi đánh giá về lâm sàng, và các nhu cầu dinh dưỡng toàn bộ không được đáp ứng trong khi điều trị ở bệnh viện.

Để tiếp cận một cách hợp lý sự chăm sóc dinh dưỡng, người thầy thuốc đã hiểu bệnh tật ảnh hưởng như thế nào tới hai loại ngưỡng dinh dưỡng (nhu cầu và mức chịu đựng), cần phải đánh giá tình trạng dinh dưỡng hiện tại của bệnh nhân, tính toán nhu cầu để duy trì và bổ sung đủ, và áp dụng việc điều trị dinh dưỡng thích hợp.

Cơ thể chứa hàng nghìn loại các phân tử hữu cơ, nhưng ngoài nguồn năng lượng và nước ra, để đảm bảo nhu cầu cho sức khỏe chỉ cần đưa vào 24 hợp chất hữu cơ là 9 acid amin thiết yếu, 2 acid béo và 13 vitamin. Phần lớn các phân tử hữu cơ có trong thức ăn, mặc dầu chúng được cơ thể chuyển hóa hay đồng hóa, nhưng là "không thiết yếu" với ý nghĩa là sự thiếu chúng trong khẩu phần ăn không gây ra bệnh tật. Sự đơn giản của các nhu cầu dinh dưỡng, so sánh với sự phức tạp của thành phần cơ thể, là kết quả của một khả năng đáng chú ý của cơ thể, là sinh tổng hợp nội sinh.

Các thành phần vô cơ trong thức ăn, về dinh dưỡng, 15 thứ được coi là thiết yếu, đó là calci, phospho, iốt, magie, kẽm, đồng, kali, natri, clo, coban, crôm, mangan, molibden và seleni (có thể asen, vanadi và thiếc cũng là những nguyên tố rất thiết yếu). Nhu cầu về một chất dinh dưỡng thiết yếu được xác định như là một lượng nhỏ nhất để duy trì khối lượng, thành phần hóa học, hình thái và chức năng sinh lý bình thường của cơ thể và phòng ngừa được bất kỳ dấu hiệu hóa sinh và lâm sàng nào của tình trạng thiếu hụt tương ứng. Ở trẻ em, một tiêu chuẩn thêm nữa là có tốc độ phát triển bình thường. Khi việc đưa chất dinh dưỡng thiết yếu vào bị hạn chế, cơ thể có thể bảo toàn chất dinh dưỡng này bằng cách tăng hấp thu (thí dụ calci, sắt); bằng dị hóa chậm lại (thí dụ acid amin, năng lượng); bằng bài tiết tối thiểu (thí dụ natri, kali, magie, clo, phospho, nước); và bằng sự huy động các nguồn dự trữ của cơ thể (thí dụ vitamin A, vitamin B, các acid béo thiết yếu). Chỉ khi nào những phản ứng giữ hằng định nội môi này không đáp ứng đủ thì tình trạng suy dinh dưỡng mới xuất hiện. Từ lúc thu nhận chất dinh dưỡng thiết yếu bị gián đoạn (thí dụ trong nuôi dưỡng toàn phần ngoài đường tiêu hóa bằng một công thức không đầy đủ), đến khi phát sinh tình trạng suy dinh dưỡng, thời gian cầm cự tỷ lệ với thương số của nguồn dự trữ của cơ thể chia cho nhu cầu hàng ngày.

Vì nhu cầu thay đổi theo từng cá thể do nhiều yếu tố di truyền và môi trường, khẩu phần ăn đề nghị (RDA) sẽ cung cấp một giới hạn an toàn đủ để bảo đảm nhu cầu của 90 đến 95 % số người khỏe (bảng 70-1 và 70-2). RDA được xác định như sau:

1- Ở những người lớn khỏe mạnh, nhu cầu protein (hay các thành phần acid amin của nó) và các chất khoáng lớn (nhu cầu trên 100 mg mỗi ngày) có thể được đánh giá bằng kỹ thuật cân đối. Sự cân đối hàng ngày của mỗi nguyên tố bằng số ăn vào trừ đi số thải ra (nước tiểu cộng với phân). Nhu cầu về mỗi acid amin hay muối khoáng lớn là lượng thu nhận nhỏ nhất để duy trì được sự cân đối bằng bằng zêrô đối với nitơ hay đối với muối khoáng được nghiên cứu. Một cân đối âm của bất kỳ nguyên tố

thiết yếu nào, nếu có thời gian đủ dài, sẽ dẫn tới bệnh và chết.

2- Ở trẻ nhỏ và trẻ đang tuổi lớn, nhu cầu năng lượng và các chất dinh dưỡng thiết yếu là số lượng nhỏ nhất của mỗi thứ để duy trì mức phát triển tối ưu, trong khi các nguyên tố khác được cung cấp ở mức đầy đủ.

3- Đối với các chất dinh dưỡng vi lượng (nhu cầu dưới 100 mg hàng ngày) nhu cầu là lượng thu nhận nhỏ nhất hàng ngày để phòng ngừa sự xuất hiện tình trạng thiếu chất dinh dưỡng đặc hiệu.

Bảng 70-3 liệt kê các acid amin cần cho trẻ em và người lớn để minh họa ảnh hưởng của tuổi đối với nhu cầu chất dinh dưỡng. Bảng 70-4 mô tả những đặc điểm của bệnh xảy ra khi mỗi chất dinh dưỡng thiết yếu bị thiếu.

Một ngưỡng dinh dưỡng khác là mức chịu đựng tối đa đối với một chất dinh dưỡng. Cũng giống như thu nhận một chất dinh dưỡng dưới mức xác định sẽ gây bệnh tật, việc thu nhận quá mức đối với nhiều nhiều loại chất dinh dưỡng (cả thiết yếu lẫn không thiết yếu) sẽ làm rối loạn cấu trúc hoặc chức năng của cơ thể thu nhận quá mức chịu đựng có thể dẫn tới các triệu chứng cấp diễn có thể hồi phục tới tổn thương cấp diễn thường xuyên; hay sự hủy hoại hệ thống dần dần (bảng 70-5). Một khẩu phần ăn sinh lý làm cho sự thu nhận mỗi chất dinh dưỡng ở giữa hai ngưỡng: nhu cầu tối thiểu và mức chịu đựng tối đa.

Sự nhận biết là có thể một quá được mức chịu đựng đối với một chất dinh dưỡng có tầm quan trọng đặc biệt trong dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa, khi mà các cơ chế tiêu hóa (chán ăn, nôn, hấp thu không hoàn toàn, ỉa chảy) bình thường vẫn giúp bảo vệ cơ thể chống lại tác dụng của sự thu nhận quá thừa chất dinh dưỡng, đã bị bỏ qua.

Mặc dầu các trị số cho phép của một số chất dinh dưỡng thiết yếu đã được xác định, nhưng mức chịu đựng tối đa thực tế trong nhiều trường hợp vẫn chưa chắc chắn.

CÁC YẾU TỐ LÀM THAY ĐỔI NGƯỠNG DINH DƯỠNG

Khẩu phần ăn đề nghị và mức chịu đựng tối đa của mỗi một chất dinh dưỡng chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: tốc độ sinh trưởng, tuổi, lao động, mang thai và cho con bú, thành phần hóa học của thức ăn, bệnh tật, thuốc men.

Ngoài ra một số yếu tố khác như đường đưa vào, tốc độ và thời điểm ăn cũng ảnh hưởng đến nhu cầu và mức chịu đựng. Vì "cửa sổ" giữa nhu cầu và mức chịu đựng thì hẹp nên việc điều khiển dinh dưỡng càng trở nên khó khăn hơn. (Thí dụ việc cho protein đối với người bị suy kiệt, các bệnh nhân có bệnh não, xơ gan).

Các yếu tố sinh lý

Sự phát triển, lao động, mang thai và cho con bú (bảng 70-1) làm tăng nhu cầu hàng ngày về năng lượng và về hầu hết các chất dinh dưỡng thiết yếu đối với một đơn vị trọng lượng cơ thể. Ở người có tuổi, nhu cầu năng lượng cơ sở trên 1 kilogram thể trọng nạc là tương đương như người trẻ. Tuy nhiên, nhu cầu năng lượng giảm dần theo tuổi do giảm khối nạc của cơ thể và giảm hoạt động. Nhu cầu về acid amin và calci ở tuổi già có thể cao hơn. Nói chung, sự thu nhận chất dinh dưỡng một cách tối ưu cho những người già còn chưa được xác định.

Thành phần của khẩu phần ăn

Các khẩu phần ăn với những hàm lượng như nhau của nitơ, hydrat carbon dễ tiêu, lipid, các vitamin và muối khoáng thì khả năng chuyển hóa của các chất dinh dưỡng này có thể thay đổi lớn. Như vậy, tất cả các loại protein là không có hiệu quả ngang nhau trong đáp ứng nhu cầu hàng ngày, do sự khác nhau về tính dễ tiêu hay hàm lượng của các acid amin thiết yếu (bảng 70-6). Sự hấp thụ ở dạ dày ruột của một số muối khoáng chịu ảnh hưởng có mặt những thành phần phản ứng khác trong khẩu phần ăn. Sự sử dụng vitamin có thể chịu ảnh hưởng của mức độ các chất dinh dưỡng lớn hữu cơ được đưa vào. Các thí dụ dẫn ra ở bảng 70-7.

Đường đưa vào, tốc độ, thời điểm (xem chương 74).

Các khẩu phần ăn được liệt kê trong các bảng từ 70-1 tới 70-3 áp dụng cho sự dinh dưỡng bằng đường tiêu hóa. Đối với một số chất dinh dưỡng cần có những số lượng khác nhau cho nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa. Sự hấp thụ thật sự của dạ dày ruột của các acid amin, hydrat carbon, lipid, natri, clo,và kali bình thường là lớn hơn 90 % (bảng 70-8) và các chất dinh dưỡng này có cùng một khẩu phần đề nghị đối với đường tiêm tĩnh mạch cũng như đối với đường tiêu hóa. Tuy nhiên, đối với những chất muối khoáng thiết yếu khác, sự hấp thụ thực sự chỉ chiếm 50 phần trăm hay ít hơn (bảng 70-8); vì vậy nhu cầu cho đường tiêm tĩnh mạch chỉ là một phần của nhu cầu do đường miệng. Cũng như vậy, nhu cầu của các acid amin không giống nhau khi đưa

vào bằng đường tiêu hóa hay đường ngoài tiêu hóa. Sau khi ăn và hấp thụ vào hệ tĩnh mạch cửa, một phần của acid amin đã hấp thụ bị thoái biến hay chuyển dạng trong "chặng đầu tiên" qua gan nơi có chứa nhiều enzym cho thoái biến các acid amin và chuyển hóa trung gian. Trái lại các acid amin chuyển qua đường tĩnh mạch đã bỏ qua một phần con đường đã thoái biến và sinh tổng hợp này và tới các nitơ tổng hợp protein trong cơ và trong các mô khác ngoài gan.

Thời điểm có thể là quan trọng. Thí dụ, tất cả các acid amin thiết yếu phải được cung cấp đồng thời để giúp cho sự tổng hợp protein. Nếu một trong các acid amin thiết yếu nào đó, thí dụ tryptophan, được đưa vào một thời điểm khác với các acid amin thì sự đồng hóa tất cả thành protein bị cản trở. Cũng tương tự, khi acid amin, glucoza, lipid, và các muối khoáng được truyền vào ở các thời điểm riêng rẽ trong ngày hay trong tuần, như thường xảy ra khi nuôi dưỡng đường tiêu hóa, sự đồng hóa có thể rối loạn. Thí dụ, khi bỏ phospho và kali ở dung dịch nuôi dưỡng tăng cường sẽ làm rối loạn sự giữ nitơ được cung cấp bởi chính dung dịch đó.

Bảng 70-1. Khẩu phần ăn hàng ngày đề nghị[a]

Tuổi Năm	Trọng lượng kg	chiều cao cm	Năng lượng Kcal	Protein g	Các vitamin tan trong dầu		
					Vitamin A RE[b] μg	Vitamin D[c] μg	Vitamin E[d] mgαTE
TRẺ NHỎ							
0.0-05	6	60	kgx115	kgx22	420	10	3
0.5-1.0	9	71	kgx105	kgx2.0	400	10	4
TRẺ EM							
1-3	13	90	1300	23	400	10	5
4-6	20	112	1700	30	500	10	6
7-10	28	132	2400	34	700	10	7
NAM GIỚI							
11-14	45	157	2700	45	1000	10	8
15-18	66	176	2800	56	1000	10	10
19-22	70	177	2900	56	1000	7,5	10
23-50	70	178	2700	56	1000	5	10
51+	70	178	2400	56	1000	5	10
NỮ GIỚI							
11-14	46	157	2200	46	800	10	8
15-18	55	163	2100	44	800	10	8
19-22	55	163	2100	44	800	7,5	8
23-50	55	163	2000	44	800	5	8
51+	55	163	1800	44	800	5	8
MANG THAI							
CHO CON BÚ			+300	+30	+200	+5	+2
		+500	+20	+400	+5	+3	

Bảng 70-1 *(tiếp theo)*

Các vitamin tan trong nước							Các muối khoáng					
Axit ascorbric mg	Thia-min mg	Ribo flavin mg	Nia cin mg NE[d]	Vita-minB6 mg	Fola-cin μg[f]	Vita-min B12 μg	Calci g	Phot-pho mg	Magie mg	Sắt mg	Kẽm mg	iốt mg
TRẺ NHỎ												
35	0,3	0,4	6	0,3	30	0,5	360	240	50	10	3	40
35	0,5	0,6	8	0,6	45	1,5	1,5	540	360	70	15	550
TRẺ EM												
45	0,9	0,8	9	0,9	100	2,0	800	150	15	10	70	
45	0,9	1,0	11	1,3	200	2,5	800	800	200	10	10	90
45	1,2	1,4	16	1,6	300	3,0	800	800	250	10	10	120
NAM GIỚI												
50	1,4	1,6	18	1,8	400	3.0	1200	1200	350	18	15	150
60	1,4	1,7	18	2,0	400	3.0	1200	1200	400	18	15	150
60	1,5	1,7	19	2,2	400	3.0	1200	800	350	10	15	150
60	1,2	1,4	16	2,2	400	3.0	1200	800	350	10	15	150
NỮ GIỚI												
60	1,1	1,3	15	1,8	400	3.0	1200	1200	300	18	15	150
60	1,1	1,3	14	2,0	400	3.0	1200	1200	300	18	15	150
60	1,1	1,3	14	2,0	400	3.0	800	800	300	18	15	150
60	1,1	1,3	14	2,0	400	3.0	800	800	300	18	15	150
60	1,0	1,2	13	2,0	400	3.0	800	800	300	18	15	150
60	1,0	1,2	13	2,0	400	3.0	800	800	300	10	15	150
MANG THAI												
+20	+0,4	+0,3	+2	+0,6	+400	+1,0	+400	+400	+150	h	+5	125
CHO CON BÚ												
+40	+0,5	+0,5	+5	+0,5	+100	+1,0	+400	+400	+150	h	+10	250

a- Các khẩu phần đề nghị là nhằm dự phòng cho các thay đổi theo từng cá nhân trong số lần ở hầu hết người bình thường sống ở Hoa Kỳ dưới các stress thông thường. Khẩu phần ăn cần được dựa trên nhiều loại thực phẩm thường dùng nhằm cung cấp các chất dinh dưỡng khác mà nhu cầu của con người chưa được xác định rõ.

b- RE = retinol đương lượng, 1 đương lượng retinol = 1μg retinol hay 6μg β-caroten

c- Cholecalciferol: 10μg cholecalciferol = 400 IU vitamin D

d- αTE: α Tocopherol đương lượng, 1mg d-α-toropherol = 1αTE

Vitamin A, mgRE

e- NE = Niacin đương lượng, 1NE = 1 mg niacin hay 60mg tryptophan trong khẩu phần.

f- Khẩu phần folacin liên quan với nguồn thức ăn như đã được xác định bằng thử nghiệm lactobacillus sau khi điều trị bằng các enzym (kết hợp) làm cho dạng polyglutamyl của vitamin có thể dùng được đối với cơ thể thử nghiệm.

g- RDA đối với vitamin B12 ở trẻ nhỏ là dựa trên nồng độ trung bình của vitamin trong sữa người. Khẩu phần sau khi sữa dựa trên năng lượng đưa vào (như viện hàn lâm nhi khoa Hoa Kỳ đã đề nghị) và có xét đến các yếu tố khác như sự hấp thụ của ruột.

h- Nhu cầu tăng lên trong khi có thai không thể được đáp ứng bởi hàm lượng sắt trong chế độ ăn thông thường ở Hoa Kỳ, cũng không bởi dự trữ sắt của nhiều phụ nữ, do đó... đề nghị dùng từ 30-60mg sắt bổ sung thêm. Nhu cầu về sắt trong khi cho con bú là không khác biệt mấy so với những người phụ nữ không mang thai nhưng nên bổ sung liên tục cho người mẹ trong hai tới ba tháng sau khi sinh, để lập lại kho dự trữ đã bị cạn kiệt do có thai.

Bảng 70-2. Chế độ ăn hàng ngày đầy đủ và an toàn có các vitamin và muối khoáng chọn lựa

	Vitamin				Các nguyên tố vi lượng		
	Tuổi năm	Vitamin K µg	Biotin µg	Acid pantothenic mg	Đồng mg	Mangan mg	Fluo mg
Trẻ nhỏ	0-0,5	12	35	2	0,5-0,7	0,5-0,7	0,1-0,5
	0,5-1,0	10-20	50	3	0,7-1,0	0,7-1,0	0,2-1,0
Trẻ em và	1-3	15-30	65	3	1,0-1,5	1,0-1,5	0,5-1,5
thanh niên	4-6	20-40	85	3-4	1,5-2,0	1,5-2,0	1,0-2,5
	7-10	30-60	120	4-5	2,0-2,5	2,0-3,0	1,5-2,5
	11+	50-100	100-200	4-7	2,0-3,0	2,5-5,0	1,5-2,5
Người lớn		70-140	100-200	4-7	2,0-3,0	2,5-5,0	1,5-4,0

Bảng 70-2. *(tiếp theo)*

	Các chất điện giải					
	Crom mg	Seleni mg	Molybden mg	Natri mg	kali mg	Clo mg
Trẻ nhỏ	0,01-0,04	0,01-0,	0,03-0,36	115-350	350-925	275-700
	0,02-0,06	0,02-0,06	0,04-0,08	250-750	425-1275	400-1200
Trẻ em và	0,02-0,08	0,02-0,08	0,05-0,10	325-975	550-1650	500-1500
thanh niên	0,03-0,12	0	0,06-0,15	450-1350	775-2350	700-2100
	0,05-0,20	0,05-0,20	0,10-0,30	600-1800	1000-3000	925-2775
	0,05-0,20	0,05-0,20	0,15-0,50	900-2700	1525-4575	1400-4200
Người lớn	0,05-0,20	0,05-0,20	0,15-0,50	1100-3300	1875-5625	1700-5100

** Vì có ít thông tin để làm cơ sở cho khẩu phần ăn, nên phần này không được đưa vào bảng chính của khẩu phần ăn, nhưng được cung cấp ở đây dưới hình thức các chế độ ăn đề nghị.*

+ Vì mức nhiễm độc đối với nhiều nguyên tố vi lượng có thể gấp nhiều lần chế độ ăn bình thường, nên mức cao của các nguyên tố vi lượng đã cho ở bảng này không phải là quá mức bình thường.

Chính vì những lí do này, nên nhu cầu hàng ngày của những chất dinh dưỡng thiết yếu đưa vào bằng ngoài đường tiêu hóa là còn chưa xác định.

Bệnh

Các nhu cầu dinh dưỡng và mức chịu đựng có thể thay đổi do bệnh tật qua ít nhất bảy cơ chế (xem bảng 70-9).

1- Tăng sử dụng các chất dinh dưỡng

Sốt nhiễm trùng và chấn thương làm tăng mức chuyển hóa khi nghỉ, và hậu quả là làm tăng nhu cầu calo hàng ngày, folat được sử dụng nhanh hơn ở bệnh nhân thiếu máu tan huyết và làm tăng luân chuyển tế bào (thiếu máu tan huyết; vẩy nến, ung thư). Nhiều nhu cầu dinh dưỡng để cung cấp đầy đủ trong suy mòn thì lớn hơn là để duy trì tình trạng dinh dưỡng bình thường. Trong trường hợp này, quá trình cung cấp đầy đủ ở người lớn cũng giống như cho sự phát triển ở trẻ em.

2- Sự hấp thụ kém

Trong các tình trạng kém hấp thụ, với mỗi chất dinh dưỡng có mức hấp thụ kém hiệu quả hơn bình thường thì nhu cầu hàng ngày tăng lên một cách tương ứng.

3- Khả năng hoạt hóa hay sử dụng một chất dinh dưỡng bị rối loạn

Nhu cầu vitamin D tăng lên do các bệnh thận, nó phá hủy sự hydroxyl hóa vitamin; nhu cầu folat thiamin, và pyridoxin ở những người xơ gan có thể lớn hơn bình thường, do khả năng của gan chuyển các vitamin này thành dạng hoạt động bị rối loạn. Những bệnh nhân bị chấn thương hay nhiễm trùng sử dụng glucoza và triglyerid ít hiệu quả hơn so với người khỏe.

4- Mất một lượng lớn các chất dinh dưỡng Một cách bất thường có thể không giữ được các chất điện giải, hay acid amin do bệnh thận, bỏng, mất máu, hút dịch dạ dày qua đường mũi, ỉa lỏng, hay thẩm phân máu dẫn đến mất các chất dinh dưỡng. Một tiêu chuẩn của sự cung cấp bình thường nitơ và các muối khoáng ở người lớn là có sự cân bằng nguyên tố bằng không, nghĩa là sự đưa vào qua đường tiêu hóa bằng lượng thải qua nước tiểu và qua phân. Nếu sự thải nitơ hay muối khoáng tăng lên do mất một cách bất thường ở trong hay ngoài thận, thì sự đưa vào phải tăng lên một cách tương ứng để duy trì sự cân bằng bằng không.

5- Con đường dị hóa và bài xuất bị rối loạn

Các khuyết tật chuyển hóa có thể làm giảm cả về nhu cầu và mức chịu đựng, vì mức dị hóa hoặc bài xuất các chất dinh dưỡng đều bị giảm thấp. Ở các trẻ em bị bệnh ceton-acid-niệu hay phenylceton-niệu, nhu cầu đối với phenylalanin hay các acid amin mạch nhánh là ít hơn bình thường. Các bệnh nhân urê huyết cao có giảm nhu cầu về các acid amin không thiết yếu trong chế độ ăn

6- Tăng hấp thụ

Sự hấp thụ tăng lên có thể làm giảm cả nhu cầu và mức chịu đựng. Các ví dụ là calci trong tăng calci niệu do tăng hấp thụ, sắt trong bệnh nhiễm sắc tố sắt và đồng trong bệnh Wilson.

7- Các loại thuốc

Các tác nhân dược lý có thể làm thay đổi nhu cầu dinh dưỡng, do gây ra rối loạn hấp thụ hay mất chất dinh dưỡng qua thận, do ngăn cản sự sử dụng chuyển hóa của chúng, hay do thúc đẩy sự dị hóa.

Bảng 70-3. Khẩu phần ăn đề nghị đối với các acid amin thiết yếu trên kilogam trong lượng cơ thể cho trẻ nhỏ, trẻ em và các đối tượng người lớn nam giới.

Acid amin	Trẻ nhỏ	Trẻ em	Người lớn
L- Treonin	68	28	8
L- Valin	92	25	14
L- Isoleucin	83	28	12
L- Leucin	135	42	16
L- Lysin	99	44	12
L- Tryptophan	21	4	3
L- Methionin-cystin	49	22	10
L- Phenylalanin-tyrosin	141	22	16
L- Histidin	33	?+	?+

** Ở trẻ đẻ non có nhu cầu thêm đối với arginin, tyrosin, cystin và taurin.*

+ Tính thiết yếu đã được xác định bằng sự cân bằng nitơ và + các acid amin huyết tương trong thời gian dài, tuy nhiên, mức khẩu phần ăn đề nghị chưa được xác định.

Những xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Các chất điện giải huyết thanh ↑ độ
thẩm thấu huyết thanh ↑, nước toàn
phần của cơ thể ↓
Sụt cân, MAFA ↓, MAMA ↓,
creatin/ chiều cao ↓, BMR ↓

MAMA ↓, albumin, transferrin, protein
gắn retinol, huyết thanh ↓, thiếu
máu, creatinin, chiều cao ↓, các acid
amin thiết yếu và không thiết yếu ↑,
urê nước tiểu/creatin ↓

Tỷ lệ các acid béo 3 nối kép trên 4 nối kép trong huyết thanh ↑
Các acid béo ω 3 huyết thanh ↓, giảm
tiểu cầu, các thử nghiệm chức năng gan bất thường.
Vitamin A huyết tương ↓, thời gian thích
ứng với tối ↑

Nồng độ phosphataza kiềm huyết thanh ↑,
25-hydroxycholecalciferol huyết
tương ↓, Ca^{2+} và P huyết thanh ↓.
α-tocopherol huyết tương ↓, tan huyết
của hồng cầu trong H_2O_2 pha loãng.
Thời gian prothrombin ↑.
Nồng độ acid ascorbic trong huyết tương, tiểu cầu,
máu toàn phần, và bạch cầu đều ↓, acid
ascorbic nước tiểu ↓.

Bảng 70-4. Các triệu chứng và biểu hiện của sự thiếu chất dinh dưỡng

Chất dinh dưỡng	Những rối loạn và những triệu chứng của thiếu dinh dưỡng
Nước	Khát, mô kém trương nước niêm mạc khô, trụy mạch, tình trạng tinh thần thay đổi
Calo (năng lượng)	Yếu là không lao động thể lực được, mất lớp mỡ dưới da, tiêu cơ, nhịp tim chậm
Protein	Thay đổi tâm thần-vận động, tóc dễ rụng, thưa và mất sắc tố Viêm da "rám và bong", phù, tiêu cơ, gan to, phát triển giảm
Acid Linolenic	Khô mắt, bong da dầy , rụng tóc gan nhiễm mỡ, vết thương chậm lành
Acid linolenic	Rối loạn thị giác
Vitamin A	Khô mắt và da, bệnh khô mắt tăng sừng hóa nang lông, điểm Bi tot, giảm khứu giác
Vitamin D	Còi xương và kém phát triển ở trẻ em, nhuyễn xương ở người lớn
Vitamin E	Thiếu máu
Vitamin K	Cơ địa chảy máu
Vitamin C (acid ascorbic)	Hoại huyết, đốm xuất huyết nốt, nốt bầm máu, chảy máu quanh răng, lợi mềm và chảy máu.

Thiamin (vitamin B1)	Tê phù, cơ dễ nhẽo và yếu, giảm phản xạ, giảm cảm giác, tim nhanh, tim to, suy tim sung huyết	Hoạt tính của transcetolaza và thiamin pyrophosphat của hồng cầu ↓ và tác dụng của thiamin nước tiểu ↓, mức pyruvat và α-cetoglutarat máu ↑, nhiễm acid lactic huyết.
Riboflavin (vitamin B2)	Viêm góc miệng (hay sẹo góc miệng), bệnh về môi, lưỡi đỏ sẫm, nhú lưỡi teo, mạch hóa giác mạc, viêm mi mắt ở góc, rối loạn tuyến bã nhờn, viêm da bìu (âm hộ)	Hoạt tính EGR ↓ và tác dụng trên hoạt tính EGR của flavin adenin dinucleotid ↑, hoạt tính của pyridoxal phosphat oxydaza ↓, và tác dụng trên đó của riboflavin trong ống nghiệm ↑ Riboflavin nước tiểu ↓.
Niacin	Pellargra, lưỡi đỏ tươi và thô, teo nhú lưỡi, lưỡi bị nứt nẻ, viêm da pellagra, ỉa chảy, sa sút trí tuệ	N^1-methylnicotinamid nước tiểu ↓ 2-pyridon/N^1-methylnicotinamid nước tiểu ↓.
Pyridoxin (Vitamin B6)	Tăng tiết bã nhờn ở mũi, môi, viêm lưỡi, sỏi thận, bệnh thần kinh ngoại biên, giật cơ, co giật, thiếu máu hồng cầu nhỏ.	Hoạt tính EGOT ↓ và tác dụng của pyridoxal phosphat trên hoạt tính của EGOT trong ống nghiệm ↑ thử nghiệm quá tải trytophan ↓ (sự bài xuất theo nước tiểu của acid xanthurenic và quinolinic) sự bài tiết vitamin B6 mước tiểu ↓
Folacin	Xanh xao, viêm lưỡi, viêm miệng, ỉa chảy thiếu máu.	Hồng cầu và nồng độ folat huyết thanh ↓, sự bài xuất acid formiminoglutamic nước tiểu ↑, sau khi cho quá tải histidin, thiếu máu đại hồng cầu, bạch cầu đa nhân nhiều múi, nguyên hồng cầu khổng lồ tủy xương.
Vitamin B12	Xanh xao, vàng da nhẹ, chán ăn, ỉa chảy dị cảm, thất điều, viêm thần kinh thị giác, thay đổi tinh thần.	Viatmin B12 huyết thanh ↓, hình thái tủy xương và máu ngoại biên
Biotin	Mệt mỏi, trầm cảm, nôn, viêm da, đau cơ.	Biotin nước tiểu ↓, biotin máu toàn phần ↓
Acid pantothenic	Mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ, rối loạn phối hợp, buồn nôn	Acid pantothenic nước tiểu ↓
Calci	Ngừng phát triển, còi xương, nhuyễn xương, co giật.	Tiêu xương do tia-X, Ca^{2+} huyết thanh ↓

Phospho	Yếu, nhuyễn xương, thực bào ↓ tan huyết, chức năng tim ↓, hội chứng thần kinh, suy hô hấp	Tiêu xương do tia-X, P huyết thanh ↓
Magie	Chậm phát triển, rối loạn hành vi, yếu, run, co giật, tetani, loạn nhịp tim	Mg RBC trong nước tiểu và huyết thanh ↓
Sắt	Xanh xao, yếu, giảm sức đề kháng với nhiễm trùng, viêm góc miệng, teo nhú lưỡi, móng lõm giữa.	Sắt trong tủy xương và huyết tương ↓, ferritin huyết thanh ↓, thiếu máu nhược sắc tiểu hồng cầu.
Kẽm	Phát ban dạng vẩy nến, vẩy eczema, kém phát triển, thiểu năng sinh dục, chậm dậy thì, chậm lành vết thương, giảm vị giác, sợ ánh sáng, trơ.	Kẽm trong nước tiểu 24 giờ và huyết tương ↓
Iod	Bướu cổ, các triệu chứng của thiểu năng tuyến giáp	TSH ↑, T_3 và T_4 ↓, iod trong nước tiểu 24 giờ ↓, giữ RAI ↑.
Đồng	Xanh xao	Giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu tiểu hồng cầu nhược sắc, giảm sắt huyết, loãng xương, đồng trong nước tiểu và huyết tương ↓, cerulophasmin ↓.
Fluo	Sự sâu răng ở tần số cao hơn	
Crôm	Không chịu đựng glucoza	Crom huyết thanh ↓ crom nước tiểu ↓
Selen	Bệnh cơ tim, đau cơ	Selen ở hồng cầu, huyết tương ↓, hoạt tính glutathion peroxydaza ↓
Natri	Yếu cơ và chuột rút, lú lẫn, thờ ơ, chán ăn, giảm huyết áp, ít niệu	Na^+ huyết thanh ↓, BUN/creatinin ↑.
Kali	Mệt mỏi, đa niệu, tắc ruột, yếu cơ	K^+ huyết thanh và nước tiểu ↓, 40K cơ thể ↓, ECG bất thường.
Clo	Chuột rút, vô cảm, chán ăn, nhiễm kiềm	Cl^- huyết thành ↓.

Ghi chú: BMR = tốc độ chuyển hóa cơ sở; BUN = nitơ, urê huyết; creatinin/chiều cao = creatinin nước tiểu 24 giờ/tỷ lệ chiều cao; ECG = điện tâm đồ; EGOT = Transaminaza glutamic - oxaloaxetic hồng cầu; EGR = glutathion reductaza hồng cầu; MAFA = vùng mỡ giữa cánh tay; MAMA - cùng cơ giữa cánh tay; RAI = iot phóng xạ; RBC = hồng cầu; T_3 = triiodothyroxin; T_4 = Thyroxin; TSH = hormon kích thích tuyến giáp.

NHỮNG CHẤT DINH DƯỠNG THIẾT YẾU RIÊNG RẼ. **Nước** khẩu phần hợp lý là 1ml/kcal cho người lớn và 150ml/kg cân nặng cho trẻ nhỏ. Nhu cầu tối thiểu thì ít hơn nhiều so với khẩu phần thường lệ, phụ thuộc vào chất hấp thụ đã thành và sẽ thành dung dịch đưa vào (protein phân tử lớn, natri, clo và kali), khả năng cô đặc của thận và sự mất mát ngoài thận. Bình thường 50 tới 100ml mỗi ngày bị bài xuất theo phân, 500 tới 1000 ml bị mất do thở ra và bay hơi (mất không cảm thấy) và số còn lại được bài xuất qua nước tiểu. Lượng nước uống vào phải bằng lượng nước mất đi, để tránh thiếu nước hay quá tải nước. Sự cung cấp nước thường là không đủ về số lượng hay chất lượng đối với dân nghèo ở các nước đang phát triển.

Mức chịu đựng tối đa bình thường là hơn 5 lít mỗi ngày do khả năng lớn của thận đối với độ thanh thải nước tự do. Nhu cầu nước ở mức chịu đựng tăng lên do các yếu tố làm tăng sự mất nước trong nước tiểu, phân hoặc mồ hôi.

Bảng 70-5. Các hội chứng gây nên do đưa vào hay hấp thu quá nhiều các chất dinh dưỡng bằng đường miệng hay do truyền quá mức bằng đường ngoài tiêu hóa

Chất dinh dưỡng	Biểu biện của quá mức
Nước	Phù, nhức đầu, nôn, cao huyết áp
Calo	Béo phì
Protein	Làm nặng thêm những sai sót bẩm sinh về dị hóa acid amin hay "bệnh tích tụ ni tơ, tổn thương thận".
lipid	Ở những người có tố bẩm lipid-huyết cao.
Vitamin A	Nhức đầu, nôn, bong da, chán ăn, các xương dài bị phình ra, xơ gan.
Vitamin D	Tăng calci huyết, sỏi thận, chức năng thận bị hủy hoại.
Vitamin K	Liều cao có thể gây ra vàng da.
Acid ascorbic (Vitamin C)	Tăng acid oxalic-niệu.
Calci	Tăng calci huyết, rối loạn chức năng tinh thần và thận.
Magie	Tiêu chảy.
Sắt	Nhiễm sắt, nhiễm sắc tố của máu.
Kẽm	Sốt, buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
Iốt	Hoạt động tuyến giáp bị ức chế , bướu cổ, đôi khi cường năng tuyến giáp
Đồng	Bệnh Wilson, nôn.
Mangan	Bệnh toàn thể của hệ thần kinh.
Fluo	Các vết lốm đốm ở răng, độ đặc của xương tăng lên, rối loạn thần kinh
Natri clorua	Cao huyết áp, phù, suy tim.
Kali	Yếu cơ, loạn nhịp, chết.

Sự mất nước bắt buộc qua nước tiểu thì tỷ lệ với sự bài xuất các chất hòa tan và khả năng cô đặc của thận, nó tăng tỷ lệ với mức thu nhập protein, natri, kali và clo.

Nhu cầu nước tăng lên do thiếu hormon chống bài niệu và giảm đi khi hormon được bài tiết không thích đáng. Sự mất nước qua phân có thể tăng trên 5 lít một ngày trong tiêu chảy nặng. Hút dịch dạ dày qua đường mũi, mở thông hồi tràng, lỗ rò dạ dày-ruột, và bỏng làm tăng tương tự nhu cầu nước hàng ngày. Mất nước quá mức gặp trong sốt, lao động nặng, hay ở trong môi trường nhiệt độ cao. Mỗi độ Celsius tăng lên do sốt làm mất một cách bắt buộc chừng 200ml nước mỗi ngày.

Năng lượng. Để duy trì trọng lượng cơ thể, năng lượng đưa vào phải bằng năng lượng thải ra. Năng lượng thải ra có thể chia thành: phần hoạt động và phần cơ sở. Mức chuyển hóa cơ sở thường được đo

trong điều kiện đối tượng nhịn ăn, nghỉ ngơi ngay sau khi vừa thức dậy (bảng 70-10). Trị số đo trong lúc nghỉ ít hơn khoảng 10 phần trăm. Sau mỗi bữa, mức chuyển hóa tăng lên tới 30%: tác dụng nhiệt này của thức ăn (chế độ ăn sinh nhiệt hay tác dụng động lực đặc hiệu) chiếm khoảng 6 % của mức tiêu hao năng lượng cơ sở. BMR giảm khoảng 20 % giữa tuổi 30 và 90, tuy nhiên, sự giảm này mất đi khi BMR biểu thị bằng kilogam của khối nạc của cơ thể.

Lao động nhẹ, vừa hay nặng làm tiêu tốn năng lượng lần lượt đến 30, 50, hay 100 (hay hơn) %. Sự tiêu hao năng lượng ở những loại hoạt động đặc biệt được mô tả ở chương 317.

Nhu cầu năng lượng hàng ngày bằng tổng số tiêu hao do chuyển hóa cơ sở, tác dụng động lực đặc hiệu, và hoạt động cơ thể. Nhu cầu có thể ước tính bằng cách đánh giá sự tiêu hao năng lượng cơ sở hàng ngày trên diện tích da của đối tượng (bảng 70-10), dùng trọng lượng cơ thể, lý tưởng trong cách tính toán này. Trong những giờ ngủ, chuyển hóa cơ sở trừ đi 10%. Cộng thêm 6 % do giá trị cơ sở trong 24 giờ đối với chế độ ăn sinh nhiệt. Từ sơ đồ hoạt động năng lượng, như đã cho ở chương 317 đã tính sự tiêu hao năng lượng của những hoạt động thể lực của đối tượng trong một ngày điển hình. Sự tiêu hao năng lượng hàng ngày có thể được đánh giá bằng tổng số của nhu cầu cơ sở (trừ đi sự điều chỉnh trong khi ngủ) cộng với sự sinh nhiệt của chế độ ăn, cộng với nhu cầu năng lượng do hoạt động thể lực vì rằng tính trung bình, 93 % của năng lượng đưa vào được sử dụng và 7 phần trăm bị mất đi trong phân và nước tiểu nên nhu cầu năng lượng để có cân bằng là không sẽ bằng 107 % của sự tiêu tốn năng lượng đã tính toán.

Bảng 70-6. Giá trị sinh vật của protein thức ăn*

Nguồn protein	Giá trị sinh vật
Sữa	93
Trứng	93
Thịt bò	76
Dậu lạc	74
Khoai tây	69
Lúa kiều mạch	65
Gạo	65
Lúa mạch	50
Bột đậu nành	41
Bột mì	40

** Như đã xác định từ những nghiên cứu cân bằng nitơ, diễn ra ở chuột, dùng ở hàm lượng protein trong chế độ ăn 5 %. Những thử nghiệm ở chuột ở những nồng độ khác nhau, nói chung cho những kết quả tương tự, nhưng không có giá trị sinh vật đồng nhất.*

Bảng 70-7. Một số chất dinh dưỡng thiết yếu mà nhu cầu của chế độ ăn hàng ngày chịu ảnh hưởng của các thành phần khác trong chế độ ăn

Chất dinh dưỡng	Ảnh hưởng bởi thành phần khác trong chế độ ăn
Protein	Nhu cầu liên quan nghịch biến (tỷ lệ nghịch) với calo, khi calo thiếu
Các acid amin thiết yếu	Việc sử dụng bị hạn chế, nếu bất kỳ acidamin thiết yếu nào bị thiếu.
Phenylalanin	Nhu cầu tỷ lệ nghịch với thu nhận tyrosin
Methionin	Nhu cầu tỷ lệ nghịch với thu nhập cystin
Valin,lencin, isoleucin	Nhu cầu của mỗi thứ tăng lên do sự quá mức của các acidaminmạch nhánh khác
Vitamin E	Nhu cầu tỷ lệ với sự thu nhập nhiều lipid không bão hòa
Thiamin	Nhu cầu tỷ lệ với calo
Niacin	Nhu cầu tỷ lệ nghịch với tryptophan
Vitamin B6	Nhu cầu tăng lên do protein
Folacin	Nhu cầu tăng lên do uống rượu
Calci	Sự bài xuất qua nước tiểu tăng lên do ăn nhiều protein
Calci, magie,sắt không phải hem, kẽm	Hấp thụ giảm do phytat
Sắt không phải hem	Sự hấp thụ được cải thiện do vitamin C hay các acid aminchứa lưu huỳnh
Đồng	Sự hấp thụ giảm do calci, nhu cầu tăng do kẽm quá mức nhiều chế độ ăn.

Bảng 70-8. Sự hấp thu thực sự của các chất dinh dưỡng ở người lớn bình thường ở chế độ ăn có hỗn hợp thức ăn cá động vật và thực vật

Nguyên tố	Phần trăm	Nguyên tố	Phần trăm
Hydratcarbon	>90	Mangan	<5
Protein	>90	Fluo	80-90
Mỡ	>95	Crôm	1-3
calci	5-40	Selen	>50
Phospho	50-60	Molybden	40-50
Magie	25-50	Cobalt	>50
Sắt	5-15	Natri	>95
Kẽm	33	kali	80-90
Iốt	>50	Clo	>95
Đồng	25		

Trong thực tế, một công thức đơn giản hơn có thể được dùng. Phương trình Harris - Benedict tính toán đối với giới tính, trọng lượng, chiều cao, và tuổi để đánh giá sự tiêu hao năng lượng cơ sở (bảng 70-11). Với sự tiêu hao cơ sở này, lần lượt cộng thêm 30, 50 hay 100 phần trăm vào cho hoạt động tĩnh tại, vừa phải hay mạnh. Những bệnh nhân nằm bệnh viện không bị stress, nhu cầu thông thường bằng 120 % của sự tiêu hao năng lượng cơ sở, trong khi những bệnh nhân dị hóa thường yêu cầu 150 tới 200% của sự tiêu hao năng lượng cơ sở, để làm giảm tối thiểu sự phá hủy mô hay để cho phép đồng hóa. Trong lượng được kiểm tra hàng tuần, và nếu trọng lượng tăng hay giảm mà không bị phù thì calo được điều chỉnh cho phù hợp.

Tuy nhiên, những thay đổi trọng lượng ngắn hạn phản ảnh trước tiên sự cân bằng dịch.

Sự tiêu hao năng lượng tăng lên do sốt (khoảng 13% trên mức cơ sở đối với mỗi độ Celcius), bỏng (40 đến 100%), chấn thương (40 đến 100 %), phẫu thuật chọn lọc (10 tới 20 %), nhiễm trùng huyết (40 tới 80 %), và ưu năng tuyến giáp (10 tới 100 %). Giảm chuyển hóa dùng cho nhược năng tuyến giáp, nhịn đói, hay các nguyên nhân khác làm giảm thấp mức tiêu tốn năng lượng và vì vậy giảm thấp nhu cầu năng lượng.

Bảng 70-9. Các bệnh làm thay đổi các nhu cầu chất dinh dưỡng bằng đường miệng

Chất dinh dưỡng	Tăng nhu cầu trong chế độ ăn	Giảm nhu cầu trong chế độ ăn
Calo	Sốt, cường năng tuyến giáp chấn thương, rối loạn hấp thụ	Hôn mê, nhược năng tuyến giáp
Protein	Sốt, cường năng tuyến giáp, chấn thương, tăng bài tiết nitơ	Các bệnh tích nitơ, những sai sót bẩm sinh của tổng hợp urê
Pheninalanin		Phenylceton-niệu
Các acid amin có mạch nhánh	Bệnh ceton niệu	
Acidlinolcic và các vitamin hòa tan trong dầu	Các hội chứng rối loạn hấp thu	
Folacin	Các tế bào chuyển hóa tăng	
Calci	Hội chứng hấp thu kém	Tăng calci huyết do tăng hấp thu
Phospho	Hội chứng hấp thu kém	Suy thận
Magie	Hội chứng hấp thu kém	
Sắt	Hội chứng hấp thu kém	Nhiễm sắc tố sắt máu
Kẽm	Viêm da đầu chi thể ruột	
Đồng	Hội chứng hấp thu kém	Bệnh Wilson
Carnitin*	Xơgan tiến triển	

**. Bình thường không có nhu cầu.*

Các bệnh nhân có rối loạn hấp thu nặng có thể chỉ hấp thu được 25 % của calo từ lipid và 50 % của calo từ hydrat carbon và protein, so với trị số bình thường là trên 95 %. Trong tình trạng này, nhu cầu năng lượng đưa vào qua đường miệng là cao hơn so với bình thường và không có thể đạt tới nếu bệnh ỉa chảy trầm trọng thêm do đưa vào quá nhiều chất dinh dưỡng. Ở những bệnh nhân như vậy, chỉ nuôi dưỡng bằng ngoài đường tiêu hóa mới có thể phòng ngừa được đói tiến triển.

Protein

Các protein trong chế độ ăn cung cấp một hỗn hợp các acidamin cho sự tổng hợp protein nội sinh và cũng là nhiên liệu chuyển hóa cho năng lượng. Những người lớn khỏe mạnh cần acidamin thiết yếu với số lượng từ 250 tới 1100 mg mỗi ngày. Khoảng 7g nitơ của các acidamin không thiết yếu cũng cần cho sự tổng hợp protein. Nhu cầu và khẩu phần ăn của protein trong chế độ ăn phụ thuộc vào giá trị sinh học của protein ăn vào. Giá trị sinh học được xác định là tỷ lệ protein đã hấp thu được cơ thể giữ lại trong những điều kiện thử nghiệm tiêu chuẩn và là chức năng của hàm lượng các acid amin thiết yếu. Tỷ lệ gần như tối ưu của 9 acid amin thiết yếu và 11 acid amin không thiết yếu có trong protein của trứng và sữa, vì vậy những thức ăn này có giá trị sinh học cao nhất từ 90 đến 95 (bảng 70-6). Giá trị sinh học của các protein theo thứ tự chung như nhau: các sản phẩm động vật > rau > ngũ cốc (gạo, lúa mì, lúa mạch) > rễ, củ. RDA của người lớn về protein trình bày ở bảng 70-1, khoảng 50g mỗi ngày, có giá trị sinh học khoảng 80, một giá trị đặc trưng cho các sản phẩm động vật. Giá trị sinh học càng thấp, nhu cầu protein ngày càng cao.

Protein thực vật có giá trị sinh học thấp, vì thường thiếu một hay nhiều acid amin thiết yếu.

Bảng 70-10. Nhu cầu năng lượng cơ sở của các đối tượng bình thường

Tuổi năm	Nam (Kcal/m^2/giờ)	Nữ (Kcal/m^2/giờ)
14-16	46,0	43,0
16-18	43,0	40,0
18-20	41,0	38,0
20-30	39,5	37,0
30-40	39,5	36,5
40-50	38,5	36,0
50-60	37,5	35,0
60-70	36,5	34,0
70-80	35,5	33,0

Bảng 70-11. Sự tính toán về tiêu hao năng lượng cơ sở (BEE) bằng phương trình Harris - Benedict

PHỤ NỮ
BEE = 655 + (9,6 x W) + (1,8 x H) - (4,7 x A)
NAM GIỚI
BEE = 66 + (13,7 x W) + (5 x H) - (6,8 x A)

Ghi chú: W = trọng lượng cơ thể lý tưởng tính bằng kilogam;

H = chiều cao tính bằng centimet;

A = tuổi tính bằng năm.

Như vậy đối với lúa mạch, thiếu lysin và tryptophan; đối với đậu tương và đậu xanh thiếu methiomin; đối với gạo, thiếu lysin và threomin; đối với lúa mì thiếu lysin. Vì vậy hỗn hợp của các protein thực vật thiếu một số acid amin thiết yếu có giá trị sinh học cao hơn là một protein thực vật riêng rẽ. Trong khi lý do bình thường của giá trị sinh học thấp của một hỗn hợp hay một protein riêng biệt là hàm lượng hạn chế của một hay nhiều acid amin thiết yếu thì một thay đổi trong tỷ lệ các acid amin hoặc một sự thừa acid amin có thể làm giảm sút giá trị đó. Thí dụ khi một hỗn hợp các acid amin thiếu histidin được thêm vào một nguồn protein chưa đủ histidin, chuột trở nên chán ăn và ngừng phát triển. Sự không cân bằng acid amin này được điều chỉnh bằng cách thêm vào acid amin thiếu nhất histidin. Cho quá mức một số acid amin, như methionin và tyrosin, có thể gây ra các phản ứng nhiễm độc. Nhu cầu đối với một số acid amin khác có thể tăng lên do cho thừa một amin có cấu trúc tương tự, như các acid amin mạch nhánh, leucin, isoleucin và valin. Đây là nhận xét quan trọng để quy định thành phần các acid amin tổng hợp cho nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa hay đường ngoài tiêu hóa, nhất là vì phản ứng chán ăn, thường bảo vệ chống lại một chế độ ăn mất cân bằng, đang bị bỏ qua.

Trong những trường hợp khác các acid amin thiết yếu có thể được "thay thế" bởi các acid amin có liên quan về hóa học. Thí dụ cystin và tyrosin được tổng hợp theo thứ tự từ methionin và phenylalanin, thực hiện một tác dụng "thay thế" trong đó 80 phần trăm nhu cầu methionin và 70 % nhu cầu phenylalanin có thể đạt được bằng cách cho cystin và tyrosin.

Nhu cầu hàng ngày của một protein hay các acid amin cấu trúc của nó chịu ảnh hưởng của năng lượng thu nhận, giá trị đối với các khẩu phần ăn protein cho ở bảng 70-1 giả thiết là có năng lượng đưa vào thích hợp. Khi nhu cầu năng lượng đạt được do calo không phải protein, một phần chủ yếu của các acid amin ăn vào được dùng để tổng hợp protein. Trái lại, nếu calo đưa vào thiếu, một số acid amin được chuyển từ tổng hợp protein sang chuyển hóa oxy hóa và sinh glucoza mới. Trong những trường hợp này, nhu cầu protein hàng ngày thì tỷ lệ nghịch với năng lượng đưa vào ("tác dụng thay thế - protein của calo không protein"). Như vậy, kém dinh dưỡng về năng lượng làm cho một người dễ tổn thương hơn với sự đói protein, một tương tác giải thích sự thịnh hành của tình trạng thiếu dinh dưỡng suy giảm phối hợp protein-năng lượng (xem chương 72)..

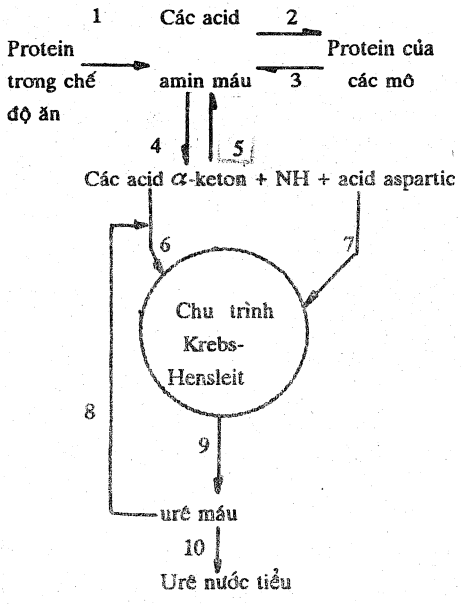
Tác dụng thay thế-protein của calo không phải protein phụ thuộc vào nguồn. Hydrat carbon, mỡ không có tác dụng này. Sự thay thế protein là tối đa khi calo không protein bao gồm từ 100 đến 150g hydrat carbon mỗi ngày, rồi số còn lại có thể là lipid, hydrat cabon, hay hỗn hợp của cả hai.

Nhu cầu hàng ngày về protein cho một đơn vị trọng lượng cơ thể tăng lên do nhu cầu phát triển cơ thể, mang thai, cho con bú, sốt, nhiễm trùng, chấn thương, và kém hấp thu. Protein cần nhiều hơn trong khi hồi phục từ suy mòn. Nhu cầu protein có thể tăng lên ở một số người già.

Để hiểu "bệnh tích nitơ", suy gan và thận làm thay đổi nhu cầu và mức chịu đựng protein trong chế độ ăn như thế nào, hãy xem sơ đồ của chuyển hóa acid amin trình bày ở hình 70-1. Khẩu phần ăn hàng ngày của người lớn là khoảng 50 gam protein dùng cho sự duy trì sự tổng hợp protein (phản ứng 2) với tốc độ bằng sự phân hủy protein (phản ứng 3) mức chịu đựng đối với protein bình thường là hơn 250 gam mỗi ngày, vì khả năng của con đường thoái biến là lớn (các phản ứng 4,6,7 và 9). Chú ý là 25 tới 40 phần trăm urê được tạo thành ở gan bị thủy phân bởi vi khuẩn trong ruột già và tái tuần hoàn ít nhất là một lần, thành amoni (phản ứng 8). Khi bước 10 bị phóng bế (urê huyết), nhu cầu của nitơ không thiết yếu có thể giảm do một phần nhỏ của amoni được giải phóng bởi sự phân hủy urê được sử dụng cho việc tổng hợp các acidamin không thiết yếu; khung carbon của các acid này được tạo ra sẵn sàng do chuyển hóa trung gian của glucoza con đường tổng hợp nội sinh này của các acidamin không thiết yếu là cơ sở lý thuyết để điều trị urê huyết bằng một chế độ ăn cung cấp một số giới hạn các protein giàu acid amin thiết yếu ("chế độ Gioanetti").

Nếu một chế độ ăn như vậy được thêm vào khung carbon (các dẫn xuất α-ceton) của các acidamin thiết yếu, thì nhu cầu đối với các chất dinh dưỡng đó (trừ threonin và lysin)sau này sẽ giảm; một phần do tính có thể đảo ngược của sự trao đổi amin (phản ứng 5 trong hình 70-1), và một phần do các acid ceto mạch nhánh làm chậm phân hủy protein ở các cơ xương. Những nhận xét tương tự cũng áp dụng trong việc chăm sóc ăn uống trong xơ gan và rối loạn di truyền của tổng hợp urê.

Không phải chỉ nhu cầu hàng ngày của protein ở một số người urê huyết và xơ gan giảm hơn bình thường mà mức chịu đựng tối đa cũng bị rút bớt. Chỉ cần 20gam protein một ngày đã có thể thúc đẩy làm nặng thêm các triệu chứng gan não ở các bệnh nhân dễ bị gan. Ăn protein theo thói quen đối với những người khỏe ở Hoa kỳ (80-100gam mỗi ngày) cũng có thể làm nặng thêm hội chứng urê huyết.



Hình 70-1. Quá trình chuyển hóa acidamin

Một lý thuyết để giải thích tình trạng *trung ương cân giác bị mờ đi* trong suy gan là dựa trên sự mất cân bằng của acidamin huyết tương, nghĩa là các

acidamin thơm thì tăng lên và các acidamin mạch nhánh thì giảm đi. Tỷ lệ bất thường này, mà có lẽ nó phản ánh độ thanh thải chuyển hóa của các acid amin thơm bị rối loạn, độ thanh thải có thể dẫn tới tăng tổng hợp các chất dẫn truyền thần kinh giả ở não và do đó làm rối loạn dẫn truyền thần kinh. Theo lý thuyết này, bệnh nhân suy gan yêu cầu một tỷ lệ các acid amin mạch nhánh trên acid amin thơm cao hơn so với chế độ ăn những người có chức năng gan bình thường.

Các phản ứng 2 và 3 ở hình 70-1 thể hiện luân chuyển của protein của toàn cơ thể, ước lượng khoảng 200 gam mỗi ngày ở người lớn khoảng 70 kg. Nguồn chính của các acid amin để chuyển hóa là từ sự phân hủy protein nội sinh (phản ứng 2). Stress về chuyển hóa (sốt, chấn thương, nhiễm trùng), làm tăng luân chuyển và làm giảm hiệu quả của sự tái sử dụng của acidamin (phản ứng 3). Để đạt tới sự cân bằng nitơ, nhu cầu protein tăng lên tới 50 % ở những bệnh nhân bị stress.

MỠ

Trong khi một người trung bình ở Hoa Kỳ tiêu thụ 40 % của calo là lipid (chừng 90 gam)thì nhu cầu của chế độ ăn chỉ khoảng 5 % của calo toàn phần của các đa acid béo *đa mỡ không bão hòa*. Để làm giảm thiểu hiểm họa vữa xơ động mạch, viện sức khỏe quốc gia đã khuyến nghị rằng, mọi người Mỹ (trừ trẻ em dưới 2 tuổi) cần giảm chế độ ăn mỡ toàn phần từ mức trung bình hiện nay xuống 30 % của calo toàn phần, tăng ăn đa mỡ không bão hòa, nhưng không quá 10%, và giảm đưa cholesterol vào hàng ngày tới mức dưới 300 mg.

Cả chất lượng và số lượng của chế độ ăn đa acid béo không bão hòa đều có ý nghĩa đối với sức khỏe. Cơ thể chứa bốn lớp acid béo không bão hòa, biểu thị theo vị trí của cầu nối kép gần nhất đối với nhóm Methyl. Cuối, hay ω-carbon.

Như vậy, các acid oleic, palmitoleic, linoleic, và linolenic lần lượt là 18: 1ω9, 16: 1ω7, 18: 2ω6, và 18: 3ω3, mỗi acid béo trong 4 loại này là tiền chất của một dãy đa acid béo không bão hòa của cùng một lớp ω. Chỉ có dãy ω9 và ω7 có thể được tổng hợp bởi loài có vú; còn hợp chất ω 6 và ω3 theo thứ tự có từ thực vật và cá hay nguồn chế độ ăn động vật biển.

Những động vật được nuôi bằng chế độ ăn không mỡ mắc một hội chứng suy dinh dưỡng chung bao gồm kém phát triển, viêm da, mỡ hóa gan và các dị tật thị giác và thần kinh. Phần lớn những khuyết tật này được điều chỉnh và phòng ngừa bằng acid linoleic tiền chất ω6, nhưng những thay đổi thị giác thần kinh phản ánh sự thiếu ω3 và cần acid linolenic để điều chỉnh. Hiện nay người ta khuyến nghị rằng chế độ ăn của người chứa khoảng 4 % calo từ acid linolecic và 1 % từ acid linolenic.

Hơn nữa, loạt nicosanoid mạch-20-carbon (prostaglandin, thromboxan, prostacyclin, và leucotrien) dẫn xuất từ mỗi một lớp của các đa acid béo không bão hòa có một tính chất khác nhau của hoạt tính sinh học (xem chương 68). Eicosanoid ω3 có khả năng duy nhất là làm giảm sự dính tiểu cầu và làm hạ thấp triglycerid huyết thanh. Các tính chất này có thể làm hạ thấp tỷ lệ mắc các bệnh mạch vành tim trong các quần thể ăn nhiều dầu cá biển.

Các acid béo triglycerid tự nhiên, có trong động vật cá và thực vật thì phần lớn có chiều dài 16 hoặc 18 carbon . Mạch triglycerid trung bình (12 đến 14 carbon) có ích lợi trong lâm sàng, vì chúng được hấp thụ qua tĩnh mạch cửa, không phải qua đường bạch huyết tạng chúng được loại khỏi tuần hoàn nhanh hơn là các triglycerid mạch dài, và các acid béo của chúng có thể được oxy hóa bằng cơ chế độc lập-carnitin trong ty lạp thể.

Các muối khoáng và vitamin

Mức cho phép hàng ngày và ảnh hưởng của những điều kiện khác nhau trên ngưỡng này được liệt kê ở bảng 70-5 (xem thêm chương 76). Vấn đề quan trọng cần biết là các nhu cầu vitamin và các muối khoáng của người già chưa được xác định và các khuyến nghị hiện có là dựa trên các nghiên cứu ở các đối tượng trẻ. Như vậy mức thu nhập calci tối ưu hàng ngày ở phụ nữ sau tuổi mãn kinh hiện nay được coi là cao hơn người trẻ 50 %.

NHỮNG CHẤT KHÔNG THIẾT YẾU. Sợi

Sợi trong chế độ ăn là một hỗn hợp của celluloza, hemicelluloza, pectin, alga, polysaccarid, và lignin và chiếm từ 15 đến 25g đối với khẩu phần ăn trung bình ở Hoa kỳ.

Các thành phần hòa tan của các polyme không tiêu hóa này gắn với các ion, sterol, và muối mật, và các thành phần không hòa tan cộng với các chất thải khác thúc đẩy thời gian di chuyển của chất chứa trong lòng ruột. Các yêu cầu đã được thực hiện đối

với các tác dụng có lợi của sợi trong chế độ ăn, trên bệnh túi thừa, ung thư ruột, sỏi mật, đái tháo đường, và các bệnh mạch vành. Nhiều công trình là còn cần thiết trong lĩnh vực này.

Cholin, carnitin, inositol

Các phức hợp hữu cơ này có hoạt tính sinh học nhưng chúng không được coi là các vitamin thiết yếu, vì nhiều loài động vật, kể cả người có thể tổng hợp được. Tuy nhiên, những động vật chưa trưởng thành và ở một số rối loạn di truyền và mắc phải có khả năng sinh tổng hợp có thể bị giới hạn; Vì vậy, trong những trường hợp này, một nguồn ngoại sinh cần phải được xét đến.

71. ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG

Thiếu dinh dưỡng là một yếu tố thường góp phần vào tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết. Tuy nhiên, một điều trái ngược là thiếu dinh dưỡng hiếm khi xuất hiện trong danh mục chẩn đoán hay trong theo dõi tiến triển. Vì vậy, những thử nghiệm định hướng về tình trạng dinh dưỡng là không thường xuyên trong thủ tục lâm sàng ban đầu, và các tiến triển của tình trạng dinh dưỡng hiếm khi được theo dõi đều đặn trong suốt quá trình bệnh. Do đó thiếu dinh dưỡng thường được biết đến quá chậm, khi đã nặng và khó điều trị. Chương này xác định các phương pháp có thể làm được để nhận biết và lượng hóa những hội chứng suy giảm để nghiên cứu nguyên nhân của nó, và để theo dõi quá trình diễn biến nguyên nhân của nó.

KHỐI LƯỢNG VÀ THÀNH PHẦN CỦA CÁC NGĂN CỦA CƠ THỂ

Sự xem xét phải được đặt ra trước tiên đối với khối lượng bình thường và thành phần hóa học của ngăn chính của cơ thể, mà nó bị thay đổi do thiếu dinh dưỡng theo những cách đặc trưng. Cơ thể có thể xem như bao gồm bốn ngăn: dịch ngoài tế bào, bào tương (ngăn trong tế bào), xương và mô mỡ. Ba ngăn đầu tạo nên khối nạc của cơ thể.

Các ngăn của cơ thể người "mẫu" khỏe mạnh có trọng lượng 70 kg, cao 172cm, 35 tuổi được tóm tắt trong bảng 70-1. Khối lượng điển hình của dịch ngoài tế bào, bào tương, xương, và tổ chức mỡ lần lượt là 17; 35; 5 và 13kg. Clo thì chiếm vị trí hầu như độc quyền trong dịch ngoài tế bào, ở đây nồng độ trung bình của nó là 96 meq mỗi lít, nitơ và kali chiếm ưu thế trong bào tương với nồng độ bình thường lần lượt là 27 gam và 150 meq mỗi kg cân nặng; calci thì có chủ yếu ở xương, nồng độ trung bình của nó ở đây là 260 g trên mỗi kg cân nặng. Mô mỡ chứa các nguyên tố này ở mức không đáng kể.

Bảng 71-1. Khối lượng gần đúng và thành phần nguyên tố chính của các khoang cơ thể ở một "mẫu" khỏe 70 kg

	Bào tương	Dịch ngoài tế bào	Xương	Mô mỡ
Khối lượng	35kg	17kg	5kg	13kg
Trọng lượng cơ thể	50%	24%	7%	19%
Thành phần	27gN	140 meq Na	260gCa	
nguyên tố	97mmolP	96 meq Cl	115 gP	
Kg cân nặng	150 meqK			

Bảng 71-2. Các phương trình Reifenstein để xác định sự thay đổi khối lượng các khoang cơ thể

Δ bào tương, g	=27ΔN, g
Δ dịch ngoài tế bào, g*	=9,6ΔCl, meq
Δ xương, g	=0,1ΔCa, meq
Δ mô mỡ,g	= Δ BW + g - [Δbào tương ,g + Δ dịch ngoài tế bào, g +Δ xương,g]

* *Dịch ngoài tế bào*

\+ *Trọng lượng cơ thể.Các phương pháp trực tiếp và gián tiếp đo khối lượng các ngăn cơ thể.*

Nếu người ta giả thiết rằng nồng độ của clo, nitơ, kali, phospho, và calci được duy trì bình thường trong dịch ngoại bào, bào tương, và xương trong thời gian quan sát có liên quan với mức mở rộng hay co hẹp của các ngăn này, và nếu người ta biết sự cân bằng (nghĩa là ăn vào và thải ra) của mỗi một nguyên tố (gọi là Δ nitơ, Δphospho, v.v...), trong giai đoạn này thì từ các phương trình của bảng 71-2 người ta có thể tính ra sự thay đổi (Δ) khối lượng của mỗi một ngăn trong giai đoạn đang quan sát. Các phương trình dựa trên sự kiện là mỗi kilogam dịch ngoại bào, bào tương hay xương mà cơ thể được hay mất thì có chứa một số lượng đặc trưng của clo, nitơ, hay calci.

Sự bài xuất nước tiểu của nitơ urê tăng lên ở bệnh nhân bị chấn thương, nhiễm trùng, hay viêm. Đánh giá tại giường của sự cân bằng nitơ hàng ngày bằng gam có thể làm như sau:

$$\frac{\text{Protein ăn vào hàng ngày (g)}}{6{,}25} - [\text{nitơ urê nước tiểu 24 giờ (g)} + 2{,}5\text{g}]^*$$

Đối với các bệnh nhân ổn định về lâm sàng, protein ăn vào có thể đánh giá bằng gam là [nitơ urê nước tiểu 24 giờ (gam) + 2,5] x 6,25. Sự tính gần đúng này là có ích, để theo dõi sự chịu đựng của bệnh nhân có chế độ protein thấp và trong sự đánh giá protein ăn vào các đối tượng có nguy cơ thiếu dinh dưỡng.

Các kỹ thuật cân bằng chuyển hóa loại này cho phép sự đánh giá thay đổi về khối lượng của mỗi một ngăn trong thời gian quan sát, nhưng không cung cấp thông tin về khối lượng tuyệt đối của ngăn ở lúc bắt đầu và kết thúc. Những cách đo lường tuyệt đối như vậy có thể thực hiện bằng nhiều phương pháp: phân tích kali của toàn cơ thể (bào tương toàn phần của cơ thể), đo nitơ toàn phần của cơ thể bằng phân tích sự hoạt hóa trung hòa đo dịch ngoại bào bằng pha loãng đồng vị phóng xạ, đo nước ngoài tế bào bằng pha loãng đồng vị, sự tính toán nước trong tế bào (liên quan mật thiết với khối bào tương) là nước toàn cơ thể trừ đi nước ngoại bào, đo khối mỡ bằng sự xác định tỷ trọng toàn cơ thể. Các phương pháp này phần lớn chỉ hạn chế trong các đơn vị nghiên cứu. May thay, có nhiều phương pháp gián tiếp để đánh giá khối lượng của các ngăn cơ thể cho các nhà lâm sàng.

1- Ở bệnh nhân không có phù, trọng lượng cơ thể tính theo % của số lý tưởng là một chỉ số có ích của mô mỡ cộng với khối nạc. Trọng lượng cơ thể lý tưởng có thể được đánh giá từ các bảng chiều cao/cân nặng của công ty bảo hiểm đời sống trung ương hay từ công thức đơn giản sau: ở phụ nữ, 45kg cao 152cm đầu tiên và 0,9 kg cho mỗi một centimet trên 152; ở nam giới, 48 kg cho 152 cm đầu tiên và 1,1 kg cho mỗi một centimet trên 152. Sự giảm tỷ lệ trọng lượng cơ thể/trọng lượng cơ thể lý tưởng tới 80 % ở những bệnh nhân không có phù thường nghĩa là suy dinh dưỡng protein-năng lượng nhẹ; một sự giảm từ 70 tới 80 % chứng ỏ suy dinh dưỡng protein năng lượng vừa phải; còn giảm tới 70 % hay ít hơn chứng tỏ suy dinh dưỡng protein năng lượng nặng.

2- Phân tích nhân trắc học của vòng giữa cánh tay chỉ cần một thước dây và compa. Nguyên tắc được mô tả ở hình 71-1; cánh tay gồm có một ống trục bên trong một lớp của mô mỡ. Từ chu vi ngoài của vùng giữa cánh tay không phải là vùng to nhất và bề dày của lớp mỡ (bằng một nửa của nếp da cơ ba đầu), có thể tính được diện tích cơ giữa cánh tay và diện tích mỡ giữa cánh tay. Các diện tích cơ và mỡ giữa cánh tay là những chỉ thị lần lượt của khối mỡ và cơ xương của cơ thể. Giá trị trung bình bình thường đối với nam giới và phụ nữ trưởng thành theo thứ tự là diện tích cơ giữa cánh tay, 50,91 và 21,28 cm^2. Ngoài cơ ba đầu bằng cách đo nếp da ở hai cơ đầu, vùng dưới xương bả vai và phía trên xương chậu, người ta có thể tính toán khối mỡ toàn phần bằng phương pháp Durnin và Womersley. Khối nạc được tính ra từ hiệu số giữa khối mỡ tính bằng kilogam và trọng lượng cơ thể.

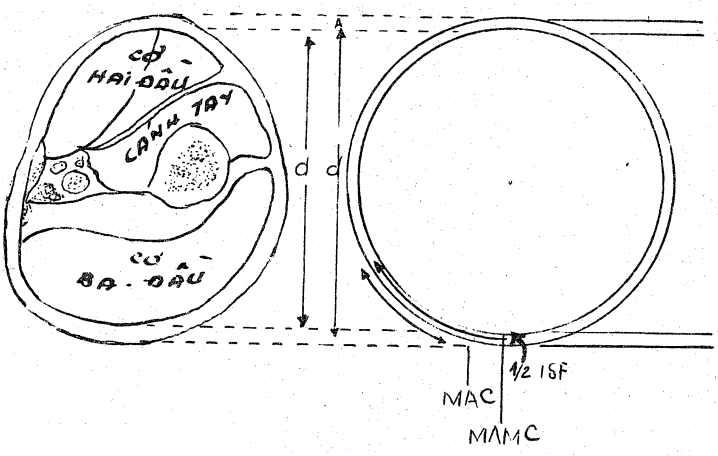
3- Creatinin nước tiểu có liên quan với khối nạc bởi phương trình:

Khối nạc (kg) = 7,138 + 0,02908 x (mg creatinin/24 giờ)

Tỷ lệ của bài xuất creatinin 24 giờ (tính bằng gam) với chiều cao (tính bằng centimet) được xem như là một số đo của khối cơ và có thể được dùng như

---

1. Hai gam rưỡi là tổng số gần đúng của nitơ niệu không phải urê cộng với sự mất qua phân và đường da của nitơ.



Hình 71-1. Đo nhân trắc học các ngăn cơ và mỡ của cánh tay phía trên-giữa. Chu vi giữa cánh tay được đo bằng một thước dây và nếp da của cơ ba đầu bằng một compa kẹp (Theo C. Butterworth và C. Blackburn. Nutr. Today 10: 8, 1974)

Giá trị bình thường (người lớn)	Nam	Nữ
Nếp da cơ ba đầu, mm	12,5	16,5
Chu vi cơ giữa cánh tay, cm	25,3	23,2
Diện tích mỡ giữa cánh tay, cm^2	17,0	21,3
Diện tích cơ giữa cánh tay, cm^2	50,9	42,8

Tính toán chu vi cơ phía giữa và phía trên cánh tay.
C= chu vi giữa cánh tay tính bằng cm.
S = nếp da cơ ba đầu tính bằng centimet
C1 = chu vi phía giữa và phía trên cánh tay tính bằng centimet
d_1 = đường kính cánh tay
d_2 = đường kính cơ
Nếp da (S) = 2 x mỡ dưới da = $d_1 - d_2$
Chu vi (C_1) = πd_1
Chu vi cơ = $C_1 - \pi S$

$$\text{Diện tích cơ giữa cánh tay} = \frac{(C_1 - \pi S)^2}{\Delta\pi}$$

$$\text{Diện tích mỡ giữa cánh tay} = \frac{(S)(C_1)}{2} - \frac{\pi(S^2)}{4}$$

một chỉ số để xác định sự đói protein. Ba điều kiện xác định phải được xem xét: (a) Các chế độ ăn chứa thịt ảnh hưởng tới số lượng bài xuất creatinin; (b) Chức năng thận bị hủy hoại dẫn đến sự bài xuất creatinin thấp một cách giả tạo; và (c) sự bài xuất creatinin, giảm theo tuổi do kết quả của một khối cơ nhỏ hơn. Ở phụ nữ và nam giới bình thường tỷ lệ creatinin/chiều cao trung bình lần lượt là 10,5 và 5,8 mg/cm. Ở nam giới các tỷ lệ trong các dải từ 8,4 tới 9,5, 7,4 tới 8,4 và dưới 7,4 mg/cm lần lượt có ý nghĩa là mức độ nhẹ, vừa, và nặng của tiêu protein.

4- Chụp X-Quang cắt dọc hay cắt ngang hay chụp cắt lớp quét dòng (CT) của một chi cũng cung cấp thông tin định lượng về khối cơ xương đại diện, nhưng cái đó đắt tiền hơn.

Cơ xương chiếm khoảng 30 % của khối nạc và teo dần đi trong tình trạng thiếu protein-năng lượng, tình trạng thiếu phổ biến nhất ở các bệnh viện Hoa Kỳ (xem chương 72).

Bảng 71-3. Các xét nghiệm để đánh giá tình trạng dinh dưỡng (người lớn)

Chất dinh dưỡng được đánh giá	Thử nghiệm	Thiếu (thường có biểu hiện lâm sàng)	Thấp (thường không có biểu hiện lâm sàng)	Có thể chấp nhận
Protein	Albumin huyết thanh, g/dl	<3,0	3,0-3,5	>3,5
Protein	Transferrin huyết thanh, mg/dl	<180-260		180-260
Protein	Prealbumin huyết thanh, mg/dl	<20-50		20-50
Protein	Protein gắn retinol huyết thanh, μg/ml	<30-45		30-45
Protein	Tỷ lệ creatinin/chiều cao	<90% của tiêu chuẩn	90-95%	>95%
Protein	Cân bằng nitơ, g	>(-)3	(-)1-3	0-3
Protein, Fe, folacin vitamin B12	Hemoglolin, g/dl	<12	12-14	>14
Sắt	Sắt huyết thanh, μg/dl	<60		>60
Vitamin A	Retinol huyết tương, μg/dl	<10	10-20	>20
Vitamin D	Ca huyết thanh X Sản phẩm P, mg/dl	<40		>40
Vitamin D	Phosphataza kiềm, đơn vị King-Armstrong/dl	>40	15-40	8-14
Vitamin C	Acid ascorbic huyết thanh, mg/dl	<0,2	0,2-0,3	>0,3
Thiamin	Transketolase hồng cầu (kích thích % thiamin disphotphat)	≥20	15-20	<15
Riboflavin	Hệ số hoạt tính glutathiom reductaza hồng cầu	>1,4	1,2-1,4	<1,2
Niacin	Bài xuất N-methylnicotinamid, mg/ creatinin	<0,5	0,5-1,59	>1,6
Vitamin B6	Hệ số hoạt tính aminotransferaza hồng cầu			
	ALT hồng cầu	>1,25		<1,25
	AST hồng cầu	>1,5		<1,5
Vitamin B6	Thử nghiệm tải tryptophan (acid xanthurenic)mg/ngày	>50	25-50	25
Folacin	Folat huyết thanh, ng/ml	<3	3,0-6,0	>6,0
Folacin	Folat hồng cầu ng/ml	<140	140-160	>160
Vitamin B12	Vitamin B12 huyết thanh, pb/ml	<150	150-200	>200
Ca	Ca^{2+} nước tiểu 24 giờ, mg	<50	50-100	>100
P	P nước tiểu 24 giờ, mg	<100	100-300	>300
Mg	Mg^{2+} nước tiểu 24 gi ờ, meq	<4	4-8	>8
Na	Na^{+} nước tiểu 24 giờ, meq	<20	20-40	>40
K	K^{+} nước tiểu 24 giờ, meq	<20	20-40	>40

Bằng cách theo dõi tỷ lệ creatinin/chiều cao và diện tích cơ giữa cánh tay, nhà lâm sàng có thể phát hiện sự thiếu protein - năng lượng một cách dễ dàng và theo dõi quá trình của nó.

Ngăn nội tạng, nơi duy trì chức năng của mô, tổng hợp protein máu và đáp ứng miễn dịch, bao gồm 20 % của khối nạc. Dưới những điều kiện thiếu dinh dưỡng, sự tổng hợp protein giảm, các con đường chuyển hóa bị thay đổi, và hệ thống miễn dịch bị hủy hoại. Một số protein máu là những chất chỉ thị nhậy cảm của những sự kiện này và được dùng để phát hiện suy dinh dưỡng và theo dõi sự bù dinh

dưỡng (bảng 71-3). Prealbumin và protein gắn retinol có thời gian bán hủy ngắn nhất (1 đến 2 ngày) và như vậy có thể được dùng để theo dõi bệnh nhân có nguy cơ lớn bị suy dinh dưỡng protein - năng lượng, và đánh giá sự bù ban đầu. Hiện nay, những biệm pháp thử miễn dịch này là quá đắt. Transferrin với thời gian bán hủy là 8 ngày, cũng được dùng để theo dõi sự bù mặc dầu sự thiếu máu do thiếu sắt xảy ra đồng thời làm khó nhận định. Albumin (thời gian bán hủy 14 ngày) là chất chỉ thị tiên lượng có ích nhất của suy dinh dưỡng protein - năng lượng. Sự tổng hợp albumin có thể bị rối loạn trong bệnh gan; tuy nhiên, ở những người xơ gan kém nuôi dưỡng, mức albumin thường tăng cùng với chế độ bù dinh dưỡng.

CÁC HỘI CHỨNG SUY DINH DƯỠNG

Khi nhu cầu về bất kỳ chất nào trong 39 chất dinh dưỡng thiết yếu không đáp ứng đủ sẽ dẫn đến các hội chứng suy dinh dưỡng. Kém dinh dưỡng những chất dinh dưỡng vi lượng như nitơ, natri, clo, kali, calci và phospho sẽ làm giảm khối lượng của một hay nhiều ngăn của cơ thể, thường kết hợp với các bất thường về hóa học cấu trúc và chức năng của các ngăn. Thí dụ, thiếu nitơ (protein), natri và calci lần lượt làm hao mòn bào tương, dịch ngoại bào và xương. Kém dinh dưỡng của chất dinh dưỡng vi lượng có khuynh hướng gây ra sự bất thường của chức năng hay hình thái đặc hiệu trong một số mô mà không làm thay đổi khối lượng của các ngăn hay thành phần các nguyên tố. Trong khi về lý thuyết 39 loại khác nhau của suy dinh dưỡng ở người có thể xảy ra, thực tế các hội chứng kém dinh dưỡng thường xảy ra thành từng nhóm hơn là ở một dạng "đơn thuần".

Sự thiếu mỗi chất dinh dưỡng thiết yếu có thể được đặc trưng bằng triệu chứng dấu hiệu và các bất thường về hóa học và X-quang, nhưng hội chứng thiếu có nhiều nguyên tắc chung.

1- Suy dinh dưỡng có thể có nguồn gốc tiên phát hay thứ phát. Dạng tiên phát là do cung cấp không đủ thức ăn chứa các chất dinh dưỡng thiết yếu. Trong kém dinh dưỡng thứ phát, chế độ ăn có đủ chất, nhưng do bệnh lý hay điều trị thuốc, các chất dinh dưỡng không được tiêu hóa, hấp thu, hay chuyển hóa một cách đầy đủ hay mức sử dụng mất mát ra nhiều quá nhiều. Các cơ chế tiên phát và thứ phát thường cùng cố lẫn nhau, thí dụ tăng chuyển hóa và chán ăn của bệnh nhiễm trùng thúc đẩy sự thiếu dinh dưỡng nhanh hơn ở những bệnh nhân mà mà trước đó đã sống bằng một chế độ ăn nghèo nàn so với những người được nuôi dưỡng tốt. Để xác định sự kém dinh dưỡng ở một bệnh nhân riêng biệt là tiên phát hay thứ phát, thầy thuốc phải biết được tiền sử chế độ ăn, các điều kiện sinh sống và thói quen và xác định bệnh thực thể của bệnh nhân.

2- Các hội chứng thiếu dinh dưỡng có khuynh hướng diễn biến qua ba giai đoạn. Nhiều chất dinh dưỡng thiết yếu được dự trữ trong các mô của các đối tượng được nuôi dưỡng tốt: thí dụ, sắt và vitamin B12, A và D ở trong gan; các acid béo thiết yếu có trong mô mỡ; nitơ ở nơi dự trữ không ổn định trong gan và cơ. Khi mức ăn vào giảm xuống thấp hơn nhu cầu bình thường, những dự trữ này tạm thời duy trì mức ở trong máu bình thường và có biểu hiện báo trước của sự thiếu (giai đoạn 1). Trong giai đoạn 2, mức các chất dinh dưỡng hay các sản phẩm chuyển hóa của các chất dinh dưỡng ở trong máu bị giảm đi, nhưng bệnh nhân chưa có triệu chứng gì. Trong giai đoạn 3, có các dấu hiệu lâm sàng và các triệu chứng. Các phương pháp để đánh giá tình trạng dinh dưỡng phải có khả năng phát hiện tất cả các giai đoạn thiếu một cách lý tưởng. Tuy nhiên, các kỹ thuật hiện có thường chỉ phát hiện được các giai đoạn 2 và 3.

3- Vì chán ăn là một cơ chế chính trong kém dinh dưỡng protein - năng lượng ở Hoa Kỳ, nên sự đưa các chất dinh dưỡng vào phải được đo bằng một trong ba cách: bằng hỏi bệnh sử, bằng nhật ký (bệnh nhân ngoại trú), và bằng bệnh án (bệnh nhân nội trú).

4- Sự thay đổi trọng lượng có thể không rõ ràng. Khi không có phù, các tỷ lệ giảm trọng lượng khác nhau là do sự cạn mỡ và khối nạc. Khi có phù, những sự thay đổi trọng lượng cơ thể còn khó nhận định hơn nữa. Tăng trọng lượng có thể phản ảnh một sự tích nước của phù, làm mờ đi sự hao mòn của bào tương; ngược lại, giảm cân nặng có thể phản ảnh tình trạng bài niệu-bài tiết nước tiểu đồng thời với sự mở rộng của ngăn bào tương. Một bệnh nhân mới béo bệu có thể mất 15 kg do bệnh lý làm hao mòn mạn tính hiện tại có cân nặng bình thường vẫn còn mô mỡ dự trữ lớn đã che dấu sự mất mát khối nạc. Trong những trường hợp như vậy, sự đánh giá trực tiếp hay gián tiếp kích thước của ngăn bào tương là cần thiết như đã mô tả ở trên.

Bảng 71-4. Các dữ kiện dinh dưỡng cơ sở

LỊCH SỬ
Biểu đồ trọng lượng trước đây
Chế độ ăn áp dụng trong thời gian quá khứ và chế độ ăn tương lai
Uống rượu
Tình trạng gia đình và kinh tế xã hội, gồm cả thu nhập
Chán ăn, nôn, ỉa chảy
Mất máu
Mang thai, cho con bú, kinh nguyệt
Sự cung cấp vitamin và muối khoáng
Sử dụng các thuốc có ảnh hưởng tới dinh dưỡng
KHÁM THỰC THỂ
Khám chung: trọng lượng tính ra số % so với trọng lượng cơ thể lý tưởng; nếp da cơ ba đầu; chu vi cơ giữa cánh tay.
Da: khô, tăng sừng hóa nang, viêm da pellagra, đốm xuất huyết, nốt bầm máu, chảy máu quanh nang, viêm da, rám và bong, xanh nhợt.
Lông tóc: mất sắc tố, dễ rụng, thưa mỏng, dựng thẳng.
Đầu: tiêu vùng thái dương, sưng tuyến mang tai
Mắt: những đốm Bitot, khô củng mạc và kết mạc, nhuyễn giác mạc, tưới máu giác mạc, viêm góc bờ mi.
Miệng: bệnh về môi, viêm góc miệng, lưỡi đỏ sẫm, teo nhú lưỡi, nứt nẻ lưỡi, viêm lưỡi, lợi mềm, tình trạng mọc răng.
Tim: tim to, phát hiện thất suy tim ứ huyết
Bụng: gan to.
Các chi: phù, móng lõm giữa.
Thần kinh: dễ bị kích thích, yếu, bắp chân mềm, mất các phản xạ gân sâu.

5- Bệnh nhân kém dinh dưỡng thường thiếu nhiều chất dinh dưỡng. Các mẫu chung là thiếu hai hay nhiều vitamin tan trong nước (thường bao gồm folat vitamin C, và/hay thiamin) và thiếu cả calci và magie ở các bệnh nhân bị rối loạn hấp thụ.

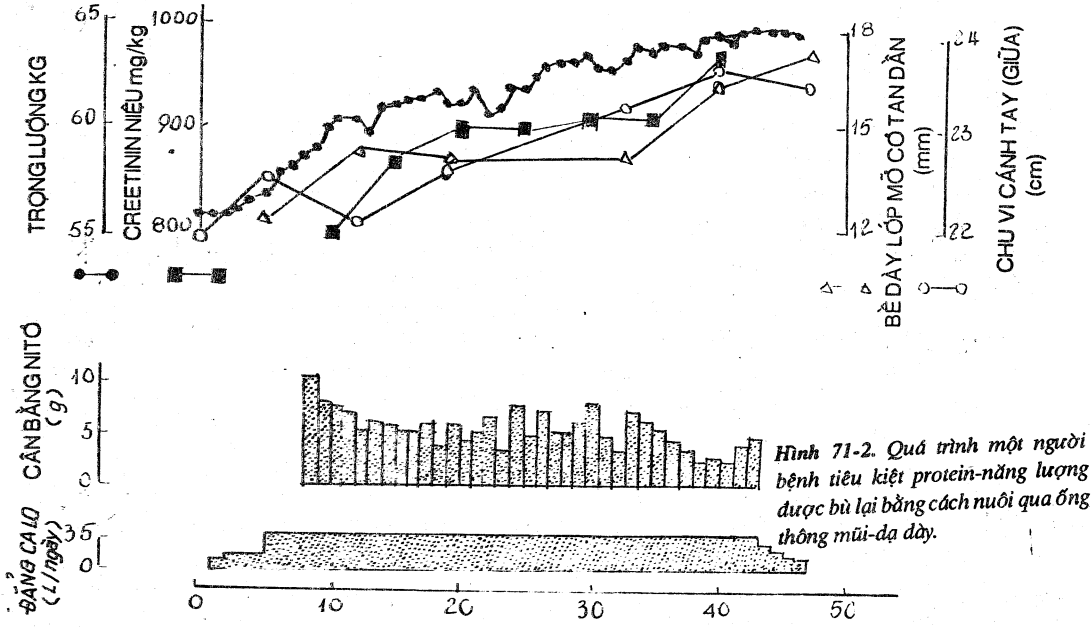
Các đặc điểm khác nhau về thực thể, hóa học, và X-quang của mỗi loại thiếu dinh dưỡng được tóm tắt trong bảng 70-4. Những chỉ số hóa học của thiếu dinh dưỡng được sử dụng phổ biến nhất được liệt kê ở bảng 71-3, trong đó đưa ra ba loại nồng độ khác nhau cho mỗi một thử nghiệm: bình thường, bất thường không có những biểu hiện lâm sàng hay các triệu chứng của thiếu hụt. Mặc dầu các thử nghiệm này là có giá trị trong theo dõi các quần thể và trong theo dõi đáp ứng của bệnh nhân đối với điều trị, nhưng những điều kiện cũng tồn tại như tác dụng của bệnh nhân trên creatinin nước tiểu trong 24 giờ phải được xét đến.

Nhà lâm sàng phải chọn lựa một số hợp lý những đề mục lịch sử, thực thể, và xét nghiệm để dùng như là "tài liệu cơ sở về dinh dưỡng" để phát hiện thiếu dinh dưỡng. Bảng 71-4 trình bày một tuyển chọn những đề mục lịch sử và thực thể để phát hiện hầu hết các tình trạng thiếu ở những bệnh nhân nằm bệnh viện. Mullen thấy rằng một chỉ số dinh dưỡng dựa trên nếp da có ba đầu, phản ứng da đối với các kháng nguyên nhắc lại, và mức huyết thanh của albumin và transferrin, là một chỉ số báo trước có giá trị về những biến chứng và chết sau mổ.

Phần lớn những chỉ số định lượng về tình trạng dinh dưỡng đã được xem xét là những số đo "tĩnh" về thành phần cơ thể, hay nồng độ các chất dinh dưỡng hay các sản phẩm dinh dưỡng trong các dịch cơ thể. Những chỉ số "chức năng" nhạy đối với suy dinh dưỡng bao gồm khả năng làm việc, sự đáp ứng với tối, nhự nhạy cảm mùi vị, hoạt động thực bào của các bạch cầu, khả năng nhận thức, tính dễ vỡ của mao mạch và sự khả năng sinh sản. Sự đo các chức năng sinh lý phụ thuộc các chất dinh dưỡng đó là quan trọng đặc biệt trong xác định những hội chứng suy nhẹ và trong việc thu thập số liệu ảnh hưởng tới sự bổ sung dinh dưỡng cho những quần thể khỏe mạnh.

THEO DÕI QUÁ TRÌNH SUY DINH DƯỠNG

Bên cạnh việc xác định loại, mức độ trầm trọng, và cơ chế của sự phát triển suy dinh dưỡng, việc xác định mức độ tiến triển là quan trọng. Cái đó được thực hiện bằng việc theo dõi đều đặn trọng lượng cơ thể, albumin, hematocrit, sự bài xuất creatinin, vòng giữa cánh tay, bề dầy lớp mỡ giữa cánh tay, và nồng độ thích hợp các biến số phụ thuộc dinh dưỡng trong máu hay nước tiểu. Một thí dụ về quá trình suy dinh dưỡng protein - năng lượng tiến triển được chỉ ra trong hình 71-2.



Hình 71-2. Quá trình một người bệnh tiêu kiệt protein-năng lượng được bù lại bằng cách nuôi qua ống thông mũi-dạ dày.

72. THIẾU DINH DƯỠNG PROTEIN VÀ NĂNG LƯỢNG

SỰ THÍCH ĐÁNG VỚI Y HỌC HIỆN ĐẠI

Thiếu dinh dưỡng protein - năng lượng (TDDPNL) được mô tả ở các nước đang phát triển vào những năm 1930. Hội chứng này ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng mọi cơ quan trong cơ thể. Nguyên nhân, biểu hiện và cách điều trị đã được nghiên cứu sâu rộng ở trẻ em tại Châu Phi và Châu Á, nơi có tỷ lệ có dạng tiền phát của rối loạn này. Các dạng thứ phát của thiếu hụt protein - năng lượng là hiện tượng phổ biến trong số những người nằm bệnh viện ở các quốc gia phát triển. Những người mắc bệnh bán cấp hoặc mạn tính sống lâu hơn dưới sự bảo vệ của các kỹ thuật điều trị hiện đại nhưng mắc khuyết tật chán ăn, tăng chuyển hóa hoặc rối loạn hấp thu có thể nhanh xuất hiện TDDPNL. Một nguyên nhân thứ ba gây TDDPNL ở thế giới phương Tây là hội chứng biếng ăn tâm thần ở phụ nữ trẻ tuổi.

ĐỊNH NGHĨA VÀ CĂN NGUYÊN Sự mất dần cả khối cơ thể nạc lẫn mô mỡ là do hấp thu không đủ protein và năng lượng, tuy rằng yếu tố này hay yếu tố kia có thể đóng một vai trò ưu thế ở một người nào đó. Việc ăn vào không đủ có thể là tiên phát hay thứ phát, như đã được bàn tới ở chương 71. Sự hiệp đồng giữa hai cơ chế là phổ biến. Những người vốn có ít dự trữ protein và năng lượng xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng đói protein-năng lượng nhanh hơn những người được nuôi dưỡng tốt nếu bị thử thách trước tình trạng tăng chuyển hóa, dự hóa và biếng ăn do nhiễm trùng hay các bệnh khác.

Trên một cơ sở chung thì cơ chế tiên phát chiếm ưu thế có tầm quan trọng là các yếu tố kinh tế - xã hội đã hạn chế lượng và chất của khẩu phần. Đặc biệt quan trọng là nhiều protein thực vật có giá trị sinh học nghèo nàn. Vấn đề càng trở nên nghiêm trọng nếu năng lượng không đủ là do phần lớn các acid amin trong khẩu phần phải bị oxy-hóa thành nhiệt năng thay vì được dùng để tổng hợp các mô tế bào và protein huyết tương. Tại các nước phát triển, TDDprotein-năng lượng thường do đưa vào không đủ chất dinh dưỡng vì uống thuốc hoặc nghiện rượu, vì trầm cảm và sống cô độc lúc tuổi già, hoặc vì biếng ăn, kém hấp thu hay tăng chuyển hoá quá mức ở người nằm viện.

DỊCH TỄ HỌC. Tỷ lệ TDDPNL có thể đánh giá bằng cách đo tỉ lệ phần trăm giảm sút khối mỡ giữa cánh tay, khối cơ giữa cánh tay, tỷ số creatinin niệu 24 giờ/chiều cao và nồng độ albumin huyết thanh (xem chương 71). Mức lớn lên của trẻ là một chỉ số nhạy bén đánh giá tình trạng dinh dưỡng của một quần thể: chiều cao dưới mức bình thường so

với tuổi ("còi cọc") thường chỉ ra sự thiếu hụt protein-năng lượng mạn tính, và trọng lượng dưới mức bình thường so với tuổi ("gầy mòn") biểu hiện thiếu hụt năng lượng mới đây.

Các trị số đánh giá tỷ lệ suy kiệt protein-năng lượng trong nhiều nhóm quần thể được trình bày trong bảng 73-1.

Bảng 72-1. Tỷ lệ TDDPNL trong một số nhóm chọn lọc

Nhóm	Chỉ tiêu thiếu hụt	Tỷ lệ thiếu hụt %
Trẻ em < 5 tuổi, 28 nước đang phát triển (*)	thể trọng < 80% (Quashiokor) hoặc < 60% chuẩn (gầy đét)	25
Bệnh nhi, Bệnh viện trung tâm nhi đồng Boston(**)	Trọng lượng/chiều cao <90% chuẩn; khối cơ giữa cánh tay < 15 phần bách phân	37
Bệnh nhân ung thư, Bệnh viện Tổng hợp đại học Emory (***)	Creatinin/chiều cao < 60% chuẩn, bề dày lớp mỡ dưới da cơ tam đầu < 80% chuẩn	50
Bệnh nhân phẫu thuật tổng hợp, Bệnh viện thành phố Boston***	Các trị số vòng cơ giữa cánh tay, bề dày lớp mỡ dưới da cơ tam đầu, albumin huyết thanh đều thấp hơn 2 khoảng lệch chuẩn.	48

(*) .Bengou, Trop Pediatr 13; 169; 1967
(**) R. Menit, Am J Clin Nutr 22: 1320, 1979
(***) D. Nixon, Am J Med 68: 683; 1980
(****) BR Bistrian... JAMA 250: 858, 1974

Tại Hoa Kỳ, thiếu hụt protein tiền lâm sàng thường gặp ở miền Nam hơn miền Bắc, ở da đen và người châu Mỹ latinh nhiều hơn người da trắng, và ở người nghèo, người cao tuổi hơn cư dân nói chung. Ngược lại với các nước đang phát triển tình trạng tiền suy kiệt protein-năng lượng trong cư dân nói chung tại Hoa Kỳ có chiều hướng nhẹ và ở trạng thái tiền lâm sàng. Mặt khác, tại các bệnh viện, các thiếu hụt nặng cũng như nhẹ thường gặp và thường có kèm các tgp TDDPNL khác và kèm bệnh thực tổn. Việc kê đơn rộng rãi các chế độ ăn khẩu phần protein thấp để điều trị bệnh não do gan, bệnh thận mạn tính và tiến triển, và trạng thái tăng urê-máu đã tạo ra một nhóm mới có nguy cơ thiếu hụt protein.

Sinh lý bệnh học Thiếu hụt năng lượng và protein đã được nghiên cứu sâu rộng nhất cở trẻ em tại các nước đang phát triển, ở những trẻ này chế độ ăn thiếu thốn, nhu cầu dinh dưỡng gia tăng do sự lớn lên và những đợt mắc bệnh nhiễm trùng tái phát kết hợp để tạo ra những biểu hiện nhiễm màu sắc của tình trạng thiếu hụt. Người ta đã phân biệt hai hội chứng:

(1) gầy đét biểu hiện bằng sự lớn lên bị còi cọc, mất lớp mỡ dưới da và tiêu kiệt khối nạc toàn thân nhưng không có phù; và

(2) Quashiokor* có biểu hiện là không lớn được (ở trẻ em), giảm albumin-máu, phù, gan thoái hóa mỡ nhưng vẫn còn mô mỡ dưới da - thể phối hợp phổ biến là gầy đét-Quashiokor.

Trong TDDPNL thứ phát ở người lớn, Bistrian đã định nhĩa là mất trọng lượng > 10 % hoặc thể trọng < 80 % chuẩn; không giảm albunim máu, được gọi là" gầy đét người lớn". Chỉ giảm albumin - máu không thôi được gọi là "Quashiokor người lớn". Việc phân biệt này có thể là hữu ích vì lý do trong thực hành bệnh viện, nhóm thứ hai dễ mắc bệnh và dễ tử vong hơn nhóm thứ nhất.

CÁC PHƯƠNG DIỆN CHUYỂN HÓA VÀ NỘI TIẾT

Thiếu hụt năng lượng Những hiện tượng diễn ra trong quá trình thiếu dinh dưỡng năng lượng có thể được nhìn nhận là những hiện tượng thích nghi nhằm bảo vệ khối nạc. Cấp thích nghi thứ nhất là giảm hoạt động thể lực và giảm tiêu phí năng lượng trong giai đoạn đầu của cuộc sống, nếu lượng thực phẩm có khẩu phần cân bằng được ăn vào giảm còn 60% khẩu phần ăn tùy thích thì mức tăng trưởng bị chậm lại, tuổi dậy thì chậm và kích thước khi trưởng thành sẽ giảm. Ở chuột cống, chuột nhắt và chó, cho một chế độ ăn kém vừa phải với các khẩu phần cân bằng (đạt chừng 60 phần trăm so với sở thích) dẫn tới kết quả những con vật trưởng thành nhỏ, khỏe mạnh. Điều thú vị là, tuổi thọ, của loài chó được tăng lên gấp 1,2 đến 1,8 lần so với những con được nuôi theo sở thích, tính miễn dịch tốt hơn và giữ được chức năng thận vào cuối đời.

Nếu giảm calo thêm nữa, hoặc ăn đói, vượt quá các mức thích nghi này và giờ đây dẫn tới các hậu quả bất lợi với toàn bộ cơ thể, đồng thời tăng tỷ lệ mắc bệnh, rút ngắn tuổi thọ và giảm khả năng lao động. Cơ thể đáp ứng với tình trạng ăn đói bằng sự thích nghi sinh lý có trật tự mà phần lớn là giảm chế tiết insulin, tăng nồng độ glucagon và cortison huyết tương, giảm bớt sản xuất triiodothyronin (T_3) từ thyroxin (T_4) tại gan, và giảm chế tiết somatomedin C tại gan mặc dầu sự phóng thích hormon tăng trưởng vẫn gia tăng - Giảm nồng độ insulin trong huyết tương khiến các acid béo tự do và các acid amin được huy động từ các mô mỡ và cơ tăng cung ứng carbon cho quá trình chuyển hóa oxy-hóa liên tục của cơ thể, trong khi glucoza được dành cho hệ thần kinh trung ương - Sự dụng nạp glucoza bị ảnh hưởng do ăn đói đôi khi phản ánh một yếu tố kháng insulin; sản xuất thừa hormon tăng trưởng, cortison, các catecholamin, các acid béo tự do và interleukin, hết thảy đều có thể góp phần vào, nhất là ở người bệnh có stress . Khi cân bằng năng lượng âm tính thì chuyển hóa oxy-hóa nhằm ưu tiên hàng đầu sử dụng protein trong khẩu phần. Trong khi nhịn đói, các chuỗi carbon của các acid amin cũng cung ứng cơ chất cho quá trình tạo mới glucoza là vì phải liên tục cung ứng glucoza để đáp ứng đòi hỏi của hệ thần kinh trung ương.

Sự gia tăng chế tiết ACTH và cortison góp phần đẩy nhanh tạo mới glucoza. Vì các acid amin không được vào tổng hợp protein mà đưa vào quá trình chuyển hoá oxy-hóa và tạo mới glucoza, nên quá trình tổng hợp protein bị giảm bớt nhất là trong cơ bắp. Nồng độ somatomedin thấp ở đứa trẻ không đủ ăn có thể là nguyên nhân làm chậm lớn. Mức chuyển hóa giảm dần là vì giảm chuyển đổi T_4 thành T_3 ngoài tuyến giáp, giảm tổng hợp thụ thể T_3, giảm sản xuất và tái tạo catecholanmin và giảm sinh nhiệt do khẩu phần. Trong thời gian thiếu hụt calo một phần hoặc toàn phần, cả khối nạc lẫn mô mỡ đều co lại, song khối mô mỡ co nhanh hơn. Trong đói ăn dài ngày, toàn bộ mô mỡ có thể bị tiêu hết khi khối nạc mới chỉ tiêu 30 tới 40 % mà thôi.

Trong tuần lễ đầu nhịn đói hoàn toàn, người bệnh mất đi trung bình 4 tới 5 kg thể trọng, bao gồm chừng 25 % mô mỡ, 35 % dịch ngoài tế bào và 40 % chất nguyên sinh. Sự mất nitơ, kali, natri và clorua chiếm 3 tới 8 % hàm lượng toàn phần mỗi nhân tố này trong cơ thể. Các cân bằng âm tính về magie, phospho và calci cũng rất đáng kể. Trong các tuần lễ tiếp theo, vì có thêm thích nghi về nội tiết và enzym, nitơ và các nhân tố khác tuy vẫn tiếp tục mất đi song với tốc độ chậm hơn. Các thể ceton giờ đây có chiều hướng thay thế glucoza làm cơ chất cho quá trình oxi-hóa ở não, do vậy nó tiết kiệm quá trình tạo mới glucoza và dị hóa protein.

Khoang nội tế bào không co lại cùng một tốc độ ở hết thảy các mô. Hệ thần kinh trung ương không mất trọng lượng các cơ xương teo nhanh hơn cơ tim và khối lượng dạ dày - ruột và gan mất đi nhanh

---

(*) Theo từ của Ghanu (châu phi), Kwashiorkor: Kwashi = trẻ em, Orkor = đỏ. Kwashiorkor chỉ thể suy dinh dưỡng có phù rối loạn sắc tố (đỏ và nâu) trên da - ND).

hơn thận. Việc huy động các acid amin từ cơ tới gan giúp gan tiếp tục tổng hợp một số albumin và lipoprotein; và hậu qủa làm giảm albumin-máu và gan thoái hóa mỡ không phải là điều dễ thấy. Trong TDDPNL, nếu khối cơ mất đi tới 50 %, thì tuổi thọ sẽ giảm; do vậy ít khi thấy chu vi cơ giữa cánh tay đo được dưới 50 % so với trị số chuẩn ở người lớn ốm mạn tính.

Thiếu hụt protein Thường thì người ta được ăn protein ít hơn calo. Sở dĩ như vậy là vì chế độ ăn protein có giá trị sinh học cao (chủ yếu động vật) đắt hơn protein có giá trị sinh học thấp (chủ yếu thực vật), vì các thực phẩm có nhiều calo, ít protein (nhiều bữa ăn vội vàng, ethanol , các củ có bột), thường được sử dụng tại Hoa Kỳ và ở nước ngoài; và vì các thày thuốc có thể dùng glucoza là chất dinh dưỡng hữu cơ duy nhất trong việc nuôi bằng đường tĩnh mạch cho người bệnh không ăn được. Tình trạng thiếu hụt trong các trường hợp này tương tự Quashiokor ở trẻ em. Việc giảm chế tiết insulin, là một cơ chế trung ương thích nghi với đói năng lượng đã bị ảnh hưởng. Insulin được chế tiết ra để đáp ứng với carbonhydrat trong khẩu phần ăn hoặc tiêm tĩnh mạch làm tăng quá trình tạo lipid và làm chậm quá trình tiêu lipid; mô mỡ còn nguyên vẹn và các acid béo tự do không có sẵn cho quá trình oxy-hóa thay thế các acid amin. Nồng độ insulin cao trong huyết tương cũng ảnh hưởng đến sự huy động và phân phối lại các acid amin từ cơ xương vào gan. Nồng độ các acid amin huyết tương giảm và mức tổng hợp protein toàn cơ thể giảm. Việc tổng hợp albumin và vận chuyển protein tại gan bị giảm sút. Gan bị thâm nhiễm mỡ là hiện tượng thường thấy. Hai cơ chế sinh hóa học có thể đã dính líu đến tình trạng thoái hóa mỡ:

(1) Thiếu methionin hạn chế tổng hợp phosphorlipid do không tạo thành được lipoprotein, và

(2) Gan tổng hợp các triglyxerid từ glucoza vẫn tiếp diễn giảm nồng độ albumin huyết tương, transferrin huyết tương và giảm hemoglobin phản ánh một tình trạng đói protein nghiêm trọng. Phù là một đặc điểm của giai đoạn này và một phần do giảm albumin - máu.

Những điều lý giải nói trên mô tả trình tự các sự kiện trong thiếu hụt protein tiên phát. Song có nhiều mức độ đói năng lượng và protein thường thường diễn ra đồng thời. Một biến chứng thêm nữa trong thiếu dinh dưỡng thứ phát là stress chuyển hóa của chấn thương, nhiễm trùng, sốt hoặc viêm có thể phóng thích interleukin làm ức chế tổng hợp albumin. Ở những người bệnh này, mức dị hóa albumin và sự di chuyển của nó từ trong lòng mạch ra ngoài lòng mạch được gia tăng - Giảm albumin - máu tương quan với tỷ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong trong TDDprotein-năng lượng thứ phát song cơ chế bệnh sinh của nó là một vấn đề phức tạp.

Chuyển hóa khoáng TDDPNNL nói chung có kèm một tình trạng tiêu kiệt các chất khoáng trong cơ thể. Điều này phản ánh, một phần, tình trạng co nguyên sinh chất và các khoáng dịch ngoài tế bào với các nhân tố cấu thành của chúng (nitơ, phospho, kali, và magie bên trong các tế bào; natri và clorua trong dung dịch ngoài tế bào) được bài xuất vào nước tiểu với một tỉ lệ giống như trong khối nạc. Tuy vậy, các chất khoáng mất đi thường vượt qua tỷ lệ đối với sự co lại của khối nạc. Một lý do là một tình trạng di chuyển kali và magie từ cơ sang huyết tương để trao đổi với natri. Ngoài ra, lượng các khoang đưa vào như kali, phospho, magie và calci thậm chí còn có thể ít hơn so với protein và, năng lượng (ví dụ trong dinh dưỡng dài ngày bằng đường tĩnh mạch, bằng các dung dịch không có magie, hoặc phospho). Sau chót, mất các nhân tố này qua thận hoặc ngoài thận có thể là rất đáng kể (dùng thuốc lợi tiểu, ỉa chảy, lỗ dò v.v..)

TDDPNL CÓ STRESS SO VỚI KHÔNG STRESS

Chỉ bị đói dài ngày không thôi ở một người vốn khỏe mạnh như đã mô tả ở trên, thì cơ thể phải duy trì việc sản xuất glucoza nhưng cơ bắp bị tiêu dần. Dị hóa protein mà không bị cản trở sẽ nhanh chóng dẫn tới tử vong, song nếu thích nghi chuyển hóa từ từ sẽ làm giảm nhẹ các hậu quả: nhu cầu tạo mới glucoza từ các acid amin bị giảm đi là vì hệ thần kinh trung ương thích nghi với các thể ceton như một nguồn nhiên liệu, nên sự tiêu phí năng lượng cơ bản cũng giảm.

TDDPNL ở một người bị stress do chấn thương, bỏng, nhiễm trùng, hoặc viêm tiến triển nhanh hơn. Cơ đặc biệt được dị hóa với một tốc độ nhanh. Mất đi 1,5 đến 2kg nguyên sinh chất trong tuần lễ đầu chỉ đơn thuần nhịn đói phải được đối chiếu mất 1,0 đến 2,5 kg nguyên sinh chất trong một ngày trong các điều kiện stress chuyển hóa.

Nhịp độ gia tốc của TDDPNL trong "ăn đói có stress " do nhiều nguyên nhân:

(1) Tiêu thụ glucoza gia tăng vì chuyển hóa quá mức và vì nhu cầu glucoza của các mô tế bào viêm.

(2) Sử dụng thêm protein cho hoạt động miễn dịch và phục hồi vết thương;

(3) Các đáp ứng catecholamin và cortison quá mức góp phần vào tăng chuyển hóa (lên tới + 100 %), tạo mới glucoza, và kháng insulin;

(4) Sản xuất interleukin.

Các tế bào thực bào được hoạt hóa phóng thích một hoặc nhiều peptid có hoạt tính chuyển hóa, được mệnh danh bằng nhiều loại thuật ngữ như bạch cầu sinh mủ, chất trung gian bạch cầu nội sinh, hoặc interleukin I, có thể khiến prostaglandin tích tụ tại não, gan, cơ và mô mỡ với kết quả là sốt, phân giải protein tại cơ, tổng hợp protein pha cấp diễn trong gan, huy động chất béo, kháng insulin và di chuyển sắt và kẽm từ hệ tuần hoàn vào các nơi dự trữ trong gan. Hết thảy các quá trình này đều là những nét nổi bất trong tình trạng ăn đói có stress.

Các nghiên cứu dùng các đồng vị phóng xạ nặng đã dọi đôi chút ánh sáng vào đáp ứng dị hóa đối với sang chấn. Mức tái tạo protein toàn cơ thể ở người lớn bình thường là 200g/ngày. Bình thường, tám mươi đến chín mươi % các acid amin do quá trình này phóng thích đã được tái sử dụng, phần còn lại 10 đến 20 % là do chế độ ăn cung cấp. Hiệu năng của quá trình tái sử dụng tùy thuộc việc cung cấp đầy đủ năng lượng. Trong ăn đói không có stress, mức phân giải protein vẫn không đổi, trong khi mức tổng hợp protein thì giảm sút, với hậu quả là mất protein của cơ thể. Trong nhịn đói có stress, cả phân giải protein lẫn tổng hợp protein đều gia tăng, song mức phân giải protein lớn hơn, do đó làm tăng lượng protein mất đi của cơ thể. Hiệu năng của việc tái sử dụng các acid amin được quá trình dị hóa phóng thích ra giảm đi ở người bệnh có sốt hoặc sang chấn. Các acid amin có chuỗi bên có thể trở nên bị hạn chế trong quá trình tái sử dụng, nên việc đưa vào gia tăng các khối có tác dụng xây dựng này sẽ cải thiện quá trình tổng hợp protein của cơ ở một số bệnh nhân ở tình trạng dị hóa.

CÁC ĐÁP ỨNG TIM MẠCH-HÔ HẤP VÀ THẬN

Tim và thận sẽ mất khối lượng một cách tuần tiến trong quá trình đói protein - năng lượng dài ngày. Những mất mát này, nói chung, tỉ lệ với mức hao mòn khối nạc, thành thử tỉ số khối lượng tim/khối nạc và tỉ số khối lượng thận / khối nạc vẫn bình thường - Hậu quả là, trong tiêu kiệt protein-năng lượng, thiểu năng của hai cơ quan đã bị co lại này không phải là một dấu hiệu thường thấy: Cung lượng tim giảm song song với giảm mức chuyển hóa - Huyết áp giảm vì giảm cung lượng tim. Đáp ứng thông khí đối với trình trạng thiếu oxi kém nhạy bén. Mức lọc cầu thận và lưu lượng máu tới thận giảm. Năng lực của thận bài xuất một khối lượng acid hoặc đáp ứng với hormon chống bài niệu có thể bị ảnh hưởng. Mặc dầu những thay đổi này trong cấu trúc và chức năng của thận và tim một phần có thích nghi với giảm khối nạc và tình trạng giảm chuyển hóa, song chúng có thể trở thành các nhược điểm quan trọng trong quá trình phục hồi dinh dưỡng tích cực, trong nhiễm trùng cấp diễn, hoặc trong các trường hợp khác đòi hỏi tăng nhanh cung lượng tim mức chuyển hóa và bài xuất các chất hòa tan qua nước tiểu. Suy tim và tử vong có thể xảy ra trong quá trình phục hồi nhanh những bệnh nhân TDDPNL nặng.

MÁU Giảm thể tích máu, hematocrit, albumin, transferrin, protein gắn retinol, và số lượng toàn phần tế bào lympho là những nét đặc trưng của người bệnh gầy đét. Thiếu máu "đơn thuần" do TDDPNL là thiếu máu hồng cầu bình thường và đẳng sắc và thường làm giảm sản xuất hồng cầu, có lẽ phản ánh nhu cầu protein cho việc tổng hợp globin.

Ở phần lớn người bệnh TDDPNL có các yếu tố gây rắc rối thêm như thiếu hụt nhiều yếu tố vi lượng, đồng thời có các bệnh nhiễm khuẩn, virus hoặc nhiễm ký sinh vật; hoặc một bệnh nặng khác. Trong suy dinh dưỡng tiên phát tại các quốc gia phát triển, thiếu hụt sắt là triệu chứng rõ trong khoảng 25 % số người lúc vào viện và trở thành hiển nhiên trong số 90 % lúc hồi phục. Thiếu acid folic tới 10-20% vào viện. Nồng độ erythropoetin tăng trong huyết thanh. Cho một chế độ ăn đầy đủ sẽ mau chóng gây ra tăng tế bào lưới.

CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG ĐƯỜNG DẠ DÀY - RUỘT VÀ TỤY

Đường dạ dày ruột và tụy trở thành teo. Ở ruột non, chiều cao nhung mao, chỉ số gián phân, và nồng độ các men disaccharidaza và dipeptidaza đều giảm. Các nhân tố ngoại tiết của tụy cũng teo đi và

việc cản xuất các enzym tiêu hóa giảm. Sự tăng sinh vi khuẩn có thể diễn ra trong ruột non. Giảm albumin - máu có thể dẫn tới phù ruột non. các yếu tố này kết hợp với nhau gây ra kém hấp thụ và không dung nạp lactoza. Tình trạng thụt lùi về cấu trúc và chức năng của ruột non một phần là do ăn bằng đường miệng sút kém thay vì suy dinh dưỡng toàn thân là vì người bệnh dẫu có được nuôi đầy đủ bằng đường tĩnh mạch vẫn bộc lộ tổn thương như vậy.

HỆ MIỄN DỊCH Các mô lympho teo . Tình miễn dịch qua trung gian tế bào suy giảm được chứng minh bằng tất cả các test chuẩn (đáp ứng của tế bào non dòng lympho đối với các yếu tố gián phân, số lượng toàn phần tế bào limpho giảm, test da với các kháng nguyên gợi nhớ). Hoạt tính diệt khuẩn của các bạch cầu đa nhân giảm. Hoạt tính hormon của tuyến hung giảm khiến các tế bào T chậm chín muồi, và tỉ lệ các tế bào T vô tác dụng lại tăng lên trong máu lưu hành. Tình trạng thiếu hụt kẽm và các vitamin tan trong nước góp phần vào các khuyết tật của tế bào T. Các chức năng của tế bào B trong huyết tương (nồng độ các globulin miễn dịch trong huyết tương và các đáp ứng thể dịch đối với các kháng nguyên) vẫn nguyên vẹn. Những bệnh nhân đói protein-năng lượng dễ bị thương tổn và dễ chết trong khi mắc các bệnh nhiễm trùng thông thường và dễ mắc các bệnh nhiễm trùng cơ hội (vi khuẩn gram âm, nấm candida, herpes). Hoạt động hô hấp sút giảm gây xẹp phổi và viêm phổi là một nguyên nhân thường gặp gây tử vong mức độ mất ứng ngoài da tương quan cả với mức độ nghiêm trọng của thiếu hụt dinh dưỡng lẫn tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong.

LÀNH VẾT THƯƠNG Sự đáp ứng của các tế bào xơ non đối với vết mổ bị ảnh hưởng. Hậu quả là, ở người bệnh dinh dưỡng kém, các đường rạch và các miệng nối ruột lành chậm hơn, vết mổ bị toạc là hiện tượng phổ biến.

ĐIỀU HÒA NHIỆT Khi không sốt, chuyển hóa cơ bản giảm. Hạ thân nhiệt là triệu chứng thường gặp. Các cơ chế cơ bản là giảm sinh nhiệt do nồng độ T_3 thấp trong huyết tương có thể là giảm chức năng tiết adrenalin, mất khả năng cách nhiệt nếu mô mỡ tiêu đi, và đặt lại ngưỡng điều nhiệt trong nhân tiền thị giác của vùng dưới đồi.

Hạ đường huyết có thể xảy ra (xem chương 329).

SINH SẢN Gần như mỗi giai đoạn của quá trình sinh đau đều bị ảnh hưởng ở người phụ nữ lứa tuổi sinh đẻ. Giảm chế tiết hormon phóng thích hormon hoàng thể - hóa (LHRH) do vùng dưới đồi có thể làm mất kinh. Tỉnh sinh sản bị giảm sút, nếu có thụ thai thì nguy cơ tự tiêu của thai những ngày đầu rất cao. Nếu thai đậu được thì khi đẻ con, chiều cao và trọng lượng đều thấp hơn so với chuẩn. Sự tiết sữa càng giảm sút thành thử thiếu dinh dưỡng sau đẻ là tình trạng phổ biến. Ngay cả việc dinh dưỡng sau đẻ có được đầy đủ, thì sự lớn lên còi cọc trẻ thiếu dinh dưỡng cũng một phần không thể hồi phục được, và năng lực học tập có thể bị ảnh hưởng cả đời.

Ở đàn ông gầy còm, nồng độ testrosteron tự do và toàn phần trong huyết tương có chiều hướng thấp do nhiều cách kết hợp giữa khuyết tật tuyến sinh dục tiên phát với giảm sản xuất LHRH vùng dưới đồi.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Tiền sử Một bộ phận hợp thành sơ cấp trong căn nguyên chỉ có thể phát hiện được bằng cách duyệt xét lại lượng lấy vào protein và calo và chất lượng sinh học của protein trong khẩu phần những tháng trước đó. Các yếu tố bản chất cho một căn nguyên thứ cấp gồm sự hiện diện một bệnh mạn tính đã biết, sốt dài ngày, biếng ăn hay các triệu chứng dạ dày - ruột khác và mất răng.

Ở trẻ em, không tăng chiều cao và trọng lượng là một dấu hiệu sớm. Ở người lớn thường là sút cân, song trọng lượng tương đương hoặc lớn hơn trọng lượng lý tưởng cũng không loại trừ sự hiện diện của thiếu hụt calo, protein hoặc cả hai. Do vậy mất nguyên sinh chất và mô mỡ tuần tiến có thể bị lu mờ bởi tình trạng phù, hoặc có thể là người bệnh trước đây béo phì và một khối cơ thể gầy thực sự đã mất đi do bệnh trạng hiện nay có thể bị lu mờ vì tình trạng béo phì còn sót lại. Trạng thái bơ phờ, dễ mệt mỏi, cảm giác ớn lạnh, phù cổ chân, da khô và nứt nẻ là những dấu hiệu thường thấy ở người bệnh TDDPNL.

Các dấu hiệu thực thể Khuôn mặt hốc hác, hai bên thai dương trũng xuống và tiêu hết thịt, các khoảng liên sườn lõm và da nhăn nheo với các chi gầy guộc. Viêm da kiểu "bức tranh loang lổ" và rối loạn sắc tố da và tóc là các dấu hiệu thường thấy. Người bệnh xanh xao và có thể phù. Có thể có các dấu hiệu thiếu vitamin - Các ổ loét ở da và do nằm

là những dấu hiệu hay gặp ở giai đoạn nặng.

Các dấu hiệu sống. Huyết áp giảm. Mạch chậm và các đầu đầu chi lạnh; nhiệt độ trung tâm có thể giảm.

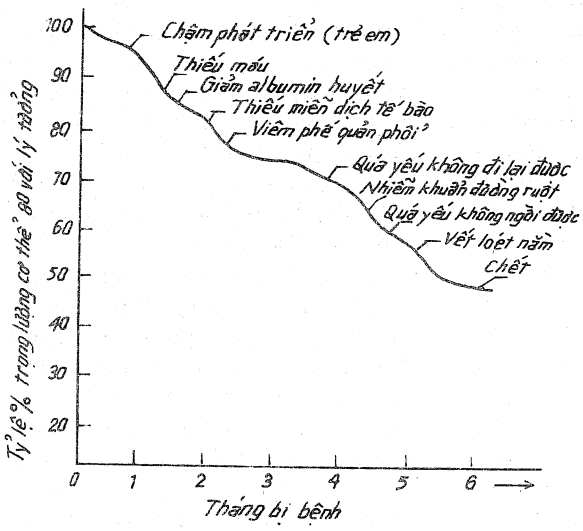
Các chỉ số nhân trắc Lớp mỡ dưới da vùng giữa cánh tay và khối cơ giữa cánh tay đều giảm với các tỷ số thay đổi tùy theo tình trạng dinh dưỡng trước đó và mức nghiêm trọng tương đối của các tình trạng thiếu hụt protein và năng lượng.

Các phát hiện labô và chụp rơnghen Tỷ số creatinin-niệu 24giờ/chiều cao giảm, đây là chỉ dẫn nhạy cảm nhất trong thực hành lâm sàng nói lên tình trạng đói protein và hàng tháng cần được giám sát ở người bệnh nằm viện mạn tính. Trị số này chỉ có ý nghĩa nếu người bệnh không sốt, vì sốt làm tăng bài xuất creatimin-niệu. Các dấu hiệu khác của TDDPNL gồm giảm albumin huyết thanh, transferrin huyết thanh, hematocrit, song những thay đổi này ít có giá trị đặc hiệu. Tuy vậy, tiêu kiệt protein có thể là nguyên nhân thường gặp nhất làm giảm albumin-máu ở người bệnh nằm viện, ngay cả ở người có bệnh gan. Nồng độ các acid amin thiết yếu và không thiết yếu trong huyết tương, và nồng độ urê và creatinin trong nước tiểu đều giảm. Chức năng các tế bào lympho T giảm, như được chứng minh bằng tình trạng mất ứng ngoài da và giảm số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi (trị số tuyệt đối số lượng tế bào lympho < 1200 trong một milimet khối). Khả năng dung nạp glucoza bị ảnh hưởng. Nồng độ cortison huyết tương thường là tăng (một phần vì lý do mức thanh thải chuyển hóa chậm), T3 giảm, T3 đảo ngược (rT3) có thể tăng và chuyển hóa cơ bản thấp. Nồng độ somatomedin C trong huyết tương thấp. Kích thước tim nhỏ đi trên hình ảnh chụp phim lồng ngực. Chụp siêu âm cho thấy tim nhỏ đồng thời cung lương tim giảm. Chụp thẳng hoặc cắt ngang xương cánh tay cho thấy giảm khối cơ.

Tiến triển Một trường hợp điển hình được minh họa trên hình 72.1.

Ở trẻ em, một biểu hiện sớm là chậm lớn. Nếu tiêu kiệt protein-năng lượng ngày càng nghiêm trọng thì sẽ xuất hiện xanh tái, mệt mỏi và mất kinh. Mất tính miễn dịch qua trung gian tế bào tạo điều kiện cho các bệnh nhiễm trùng. Tăng chuyển hóa quá mức và chán ăn do nhiễm trùng hồi quy đẩy nhanh quá trình suy mòn trong thiếu dinh dưỡng nặng (diện tích mỡ giữa cánh tay < 2 cm^2 tỷ số của creatinin/chiều cao < 60 % chuẩn), thì tất yếu người bệnh luôn phải nằm, hạ thân nhiệt và nhiễm trùng kết thúc.

Liên quan với các tình trạng thiếu hụt khác Thường thì các chất dinh dưỡng khác cũng bị tiêu kiệt. Tình trạng thiếu acidfolic, thiamin, riboflavin, acid nacotinic, pyridoxin, acid ascorbic và vitamin A là tương đối phổ biến ở những người nằm bệnh viện tại Hoa Kỳ (xem bảng 72-2)- Thành phần của phần lớn các chất khoáng trong cơ thể cũng đều thiếu, song cần phân biệt giữa thiếu tuyệt đối và thiếu tương đối. Vì protein nguyên sinh chất được tiêu thụ để cung cấp nhiên liệu chuyển hóa và cơ chất cho quá trình tạo mới glucoza ở người bệnh thiếu dinh dưỡng, nên các chất kháng nội tế bào kali, phospho và magie và một số các chất khoáng vi lượng được bài xuất cùng với ni tơ. Mất như vậy



Hình 72-1. Tiến triển của một ca đói protein-năng lượng tuần tiến.

là tuyệt đối chứ không phải tương đối là vì các nồng độ kali, phospho, magie trong và ngoài tế bào thường vẫn ở mức bình thường. Nếu chế độ ăn cũng thiếu kali, phospho hoặc magie thì về sau sẽ thiếu hụt và các nồng độ trong tế bào, ngoài tế bào và trong nước tiểu sẽ không bình thường. Những cứu xét tương tự cũng áp dụng cho thành phần các acid béo thiết yếu của cơ thể. Tiêu kiệt kali, phospho, magie, hoặc các acid béo thiết yếu dù là tương đối hay tuyệt đối thì việc bù lại bằng một dung dịch nuôi dưỡng thiếu hụt chất này cũng đều có thể dẫn tới các biểu hiện hóa học và lâm sàng tình trạng thiếu hụt tương ứng nội trong vài ngày. Hạ kali- máu, giảm phosphat-máu, giảm magie-máu khả dĩ đe dọa tính mạng có thể xảy ra theo các cơ chế tương tự, nồng độ huyết thanh của các chất khoáng ở trạng thái vết giảm đi trong khi nuôi dưỡng quá mức mà không cung ứng các chất dinh dưỡng này với tỷ lệ thỏa đáng.

Bảng 72-2. Những tập quán (việc làm) bất lợi ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng của người nằm bệnh viện

1. Không ghi chiều cao và trọng lượng lúc vào viện
2. Thiếu biểu đồ trọng lượng trên phiếu theo dõi tại bệnh viện.
3. Nuôi bằng đường tĩnh mạch dùng glucoza và nuôi dài ngày
4. Không định lượng lượng thực phẩm lấy vào của bệnh nhân
5. Nhịn nhiều bữa vì lý do làm xét nghiệm
6. Nuôi qua ống thông các thức ăn không đủ lượng và thành phần không biết chắc chắn.
7. Không biết thành phần các sản phẩm dinh dưỡng
8. Không nhận biết các nhu cầu dinh dưỡng tăng lên do chấn thương hoặc bệnh.
9. Chậm hỗ trợ dinh dưỡng cho đến khi người bệnh bị tiêu kiệt quá nặng.
10. Điều kiện labô hạn chế để đánh giá tình trạng dinh dưỡng, không biết sử dụng các điều kiện labô sẵn có.
11. Không xử lý đúng đắn tình trạng mọc răng không đủ hoặc rụng răng.

Nguồn: Theo Butterworth

73. BIẾNG ĂN TÂM THẦN VÀ ĂN VÔ ĐỘ

Biếng ăn tâm thần và ăn vô độ là những chứng bệnh ăn uống ở người trẻ, trước vốn là những phụ nữ khỏe mạnh giờ đây xuất hiện một nỗi sợ béo đến khủng khiếp. Quần thể có nguy cơ phần lớn gồm những phụ nữ da trắng thuộc tầng lớp trung lưu và thượng lưu. Chứng bệnh này ít khi xảy ra ở phụ nữ da đen và phụ nữ Á Đông và không thường thấy ở người nghèo và hầu như không bao giờ gặp ở đàn ông. Động cơ là sự ham muốn có một thân hình mảnh dẻ, tất cả các phương diện khác của cuộc sống đều là thứ yếu. Trong hội chứng biếng ăn tâm thần, mục tiêu này được hoàn thành trước hết bằng cách hạn chế triệt để lượng calo lấy vào, kết quả sau chót là tình trạng gầy mòn trong chứng ăn vô độ, người bệnh ăn uống chè chén say sưa ồ ạt và tiếp theo là nôn và dùng quá nhiều và thuốc xổ, sút cân ở những người ăn vô độ không nhiều mặc dầu có ám ảnh với thức ăn. Một số tác giả xem biếng ăn tâm thần và ăn vô độ là những bệnh riêng biệt, còn một số khác thì xếp ăn vô độ thành một biến thể của biếng ăn tâm thần. Rõ ràng là có các hội chứng chồng chéo vì những người gầy mòn thỏa mãn tiêu chuẩn chán ăn tâm thần thực sự có thể bộc lộ hành vi ăn vô độ, còn những người ăn vô độ thì đã qua một giai đoạn chán ăn. Trong chương này, hãy giả định rằng hai chứng bệnh các biểu hiện lâm sàng khác nhau của một rối loạn tâm lý sơ phát tập trung vào nỗi ám ảnh về trọng lượng cơ thể.

TẦN SỐ Các ước lượng tần số chán ăn tâm thần là từ 0,4 đến 1,5 phần 100.000 dân. Người ta đã báo cáo rằng ở thanh thiếu niên nữ da trắng thuộc các gia đình trung lưu và thượng lưu tỉ lệ này có thể lên tới 1 phần 100. Người ta cho rằng tỉ lệ này ngày càng gia tăng. Những biến thái tiền lâm sàng có thể lên tới 5 % trong nhóm kinh tế-xã hội có nguy cơ cao nhất. Tỷ lệ ăn vô độ thì kém xác định hơn. Nôn sau khi ăn có thể xảy ra tới 18 % số nữ sinh trung học tỷ lệ tự gây nôn trong quần thể nói chung có thể lên tới 1 đến 2 %, song hội chứng ăn vô độ toàn phát thì ít hơn.

CHẨN ĐOÁN Chẩn đoán cả chán ăn tâm thần lẫn ăn vô độ đều đưa vào cơ sở lâm sàng. Không có một thử nghiệm chẩn đoán đặc hiệu nào cả. Trong

nhiều năm tiêu chuẩn do Freiglimer và cộng sự đưa ra (bảng 73-1) đã được dùng làm cơ sở chẩn đoán trong các công trình nghiên cứu. Những yêu cầu kém nghiêm ngặt đã được trình bày trong Sổ tay chẩn đoán và thống kê các bệnh tật phần III (DSM-III) của Hội Tâm thần học Hoa Kỳ.

1. Rất sợ béo, dù sút cân dần dần vẫn sợ
2. Rối loạn về hình ảnh thân thể; nghĩa là tự cho là cảm thấy béo ngay cả khi gày còm.
3. Mất đi ít nhất 25 % thể trạng nguyên thủy, hoặc nếu dưới 18 tuổi, một trọng lượng từ thể trạng nguyên thủy cộng với mức tăng trọng lượng tính theo đồ thị tăng trưởng có thể kết hợp cho trị số 25 %
4. Từ chối không chịu duy trì thể trọng trên mức tối thiểu của trọng lượng chuẩn so với chiều cao và tuổi.

Sự độc đáo về rối loạn hình ảnh thân thể ở bệnh nhân có các chứng bệnh ăn uống đã bị nghi ngờ và một số tác giả đã khuyên nên bỏ nó đi vì lý do nhiều phụ nữ trẻ bình thường cũng cho thấy có lệch lạc nhận thức như vậy. Tương tự, con số 25 % mất trọng lượng có thể là quá hạn chế, nhất là ở trẻ em. Một chẩn đoán chán ăn tâm thần được cho là đúng nếu các yếu tố sau đây được làm sáng tỏ: (1) có tiền sử mất một trọng lượng đáng kể; (2) không có bệnh thực thể khả dĩ cắt nghĩa được sự mất trọng lượng này; (3) Không có một bệnh tâm thần tiên phát khả dĩ cắt nghĩa được chứng chán ăn; (4) *hạn chế cực điểm lượng thức ăn ăn vào* có hay không kèm gây nôn từng hồi; (5) nghi thức hóa hành động và (6) phủ nhận đói, mệt hoặc gầy còm.

Tiêu chuẩn chẩn đoán ăn vô độ trong DSM-III có vẻ không mấy hữu ích. Ở đây là cảnh tượng một người có trọng lượng bình thường hoặc gần bình thường có thói quen tọng thật nhiều thức ăn và nôn ra mà không có những thay đổi thể chất hoặc các triệu chứng của tình trạng sút cân nặng.

BỆNH CĂN Nguyên nhân chán ăn tâm thần và ăn vô độ không được biết. Mặc dầu người ta coi rối loạn tiên phát của vùng dưới đồi, song những dị thường đi kèm của vùng dưới đồi trở lại bình thường khi người bệnh lấy lại trọng lượng và do vậy những dị thường này là thứ phát thay vì là nguyên nhân.

Phần lớn các nhà nghiên cứu ủng hộ cho căn nguyên tâm thần học, song lại không nhất trí với nhau về bản chất bệnh căn đó. Một quan điểm chủ trương các chứng bệnh này khởi sự là để đáp ứng với những mối tương giao cá nhân không thỏa đáng hoặc bị phá hủy trong các gia đình thuộc tầng lớp thượng lưu đã được định hướng mục tiêu vào có thành tựu cao, mặc dầu bề ngoài có một đời sống vật chất mẫu mực, song các mối tương giao của các thành viên trong gia đình có chiều hướng không thỏa đáng, thường là một kiểu sống người cha thì tìm kiếm thành đạt trong công việc của mình trong khi người mẹ quay về với phận sự chăm sóc con cái và trong cuộc sống bà ta trở nên có quá nhiều quyền chỉ huy. Người ta thường nhấn mạnh rằng đây là những gia đình có "nhiều mắc míu" có nghĩa là những ranh giới các thế hệ đã bị lu mờ và cha mẹ với con cái thường xuyên dính líu tới các vấn đề của nhau.

Bảng 73-1. Tiêu chuẩn chẩn đoán chán ăn tâm thần

1. Khởi phát trước 25 tuổi.
2. Chán ăn có giảm trọng lượng, ít nhất 25 % so với trọng lượng nguyên thủy.
3. Thái độ lệch lạc đối với việc ăn uống, thức ăn hoặc trọng lượng tới mức không đếm xỉa gì đến những lời khuyên răn, an ủi hay đe dọa vì đói.
4. Không thấy có một bệnh nội khoa nào được biết khả dĩ cắt nghĩa sự sút cân.
5. Không thấy một rối loạn tâm thần nào.
6. Ít ra cũng có hai trong số các biểu hiện sau đây.
   a. Mất kinh
   b. Lông tơ.
   c. Nhịp tim chậm (nhịp tim dưới 60 lần/phút thường xuyên lúc nghỉ)
   d. Có các giai đoạn hoạt động quá mức.
   e. Các đợt ăn vô độ
   f. Nôn (có thể tự gây ra)

Nguồn: Theo Feigliner và cộng sự.

Quan điểm phân tâm học có khuynh hướng tập trung vào việc biếng ăn được xem là một cơ chế theo đó người mẹ thiết lập lại sự kiểm chế đời sống bản thân mà không chịu sự chỉ huy của gia đình.

Nhận định phân tâm học có khuynh hướng coi chán ăn là một cơ chế mà bệnh nhân muốn tái lập quyền

kiểm soát đời sống riêng của mình , không chịu quyền kiểm soát của cha mẹ. Điều không rõ là bằng cách nào cơ chế này có thể gây ra nỗi sợ béo ghê gớm là nét trung tâm của cả chứng chán ăn kinh điển lẫn chứng ăn vô độ.

Mặc dầu không có bệnh tâm thần là một tiêu chuẩn chẩn đoán (bảng 73-1), song hiện nay người ta thường quan niệm rằng trầm cảm đóng một vai trò có ý nghĩa trong các chứng bệnh nói trên. Những dị thường về nồng độ các chất dẫn truyền thần kinh trong dịch não tủy đã được báo cáo, nhưng người ta không biết đó là tiên phát hay thứ phát. Một báo cáo nhấn mạnh tỷ lệ gia tăng haplotyp HLA-Bw 16 trong chán ăn tâm thần, song kháng nguyên này có thể tương quan với trầm cảm chặt chẽ hơn với chích các chứng bệnh ăn uống.

Các yếu tố văn hóa chắc cũng có vai trò quan trọng trong tỷ lệ chán ăn tâm thần. Nhu cầu tìm kiếm sức khỏe và dáng người thon thả là một động lực mạnh mẽ trong xã hội phương Tây hiện đại và có thể tăng cường thêm nỗi lo sợ béo phì ở những người bệnh có chứng chán ăn đã hình thành hoặc thúc đẩy trường hợp mắc bệnh nhẹ trở thành bệnh toàn phát. Nghề nghiệp có thể có một vai trò là vì những vũ nữ có tỷ lệ chán ăn tâm thần 10 lần nhiều hơn quần thể nói chung. Tương tự, các lực sĩ nhất là các đấu thủ chạy đua thường tìm cách giảm lớp mỡ của thân thể xuống các mức rất thấp (5 đến 7) %. Bất luận theo cơ chế nào, đáp ứng hành vi cũng là một ám ảnh và khó điều trị.

HÌNH ẢNH LÂM SÀNG

Đành rằng chán ăn tâm thần và ăn vô độ có thể cùng tồn tại trên một người bệnh, song các hình ảnh lâm sàng thường là riêng rẽ (bảng 73-2)

Bảng 73-2. Các rối loạn ăn

	Chán ăn tâm thần	Ăn vô độ
Giới ưu thế	Nữ	Nữ
Phương pháp khống chế trọng lượng	Hạn chế lượng ăn vào	Nôn
Ăn uống no say	Ít	Thay đổi
Trọng lượng lúc chẩn đoán	Giảm rõ	Gần bình thường
Hành động theo nghi thức	Thường có	Hiếm
Mất kinh	Gần 100%	Gần 50%
Hành vi chống đối xã hội	Hiếm	Thường có
Thay đổi tim mạch		
(chậm nhịp tim, hạ huyết áp)	Hay gặp	Ít gặp
Thay đổi ngoài da (rậm lông tóc, da khô...)	Thường có	Hiếm
Hạ thân nhiệt	Thường có	Hiếm
Phù	+/-	+/-
Biến chứng nội khoa	Hạ kali-máu, loạn nhịp tim	Hạ kali-máu, loạn nhịp tim, hút ra các chất chứa trong dạ dày, vỡ thực quản hoặc dạ dày.

Ghi chú: Đây là những nét đặc trưng của chán ăn tâm thần đơn thuần hay ăn vô độ đơn thuần. Có các hội chứng chồng chéo nhau, và chán ăn có thể biến thành ăn vô độ, nhưng ăn vô độ chuyển dạng thành chán ăn thì ít xảy ra.

Chán ăn tâm thần (CATT) Hội chứng CATT Thường bắt đầu trước hoặc ít lâu sau tuổi dạy thì, song có thể xuất hiện muộn hơn (ít khi sau tuổi 25). Nhiều người bệnh có trọng lượng quá cao thời thiếu niên. Tình trạng gầy còm giống như đã gặp ở những nạn nhân tại các trại tập trung trong chiến tranh thế giới thứ II. Mặc dầu sút cân nhiều, song người bệnh không chịu nhận là mình đói, gầy đi hay mỏi mệt. Họ thường hoạt động về mặt thể lực, và thường theo các chương trình tập luyện theo nghi thức. Sau khi ăn thường có thể tập thể dục mềm dẻo như phát cuồng, hoặc chạy. Có mối quan tâm về thực phẩm và các món ăn cầu kỳ có thể chuẩn bị đối với những người khác. Nếu những cuộc giao tiếp đòi hỏi họ phải ăn nhiều hơn thường lệ, thì họ tìm mọi cách gây nôn, thậm chí ngay tại phòng nghỉ công cộng. Như đã được ghi nhận, có thể diễn ra từng hồi ăn uống say sưa nhưng sau đó lại nôn. Mất kinh gần như bao giờ cũng có, thường đi kèm hay xuất hiện sau mất trọng lượng, song ở một phần sáu số người bệnh có thể xảy ra trước bất kỳ một một thay đổi thực thể nào. Người bệnh thường táo bón và không chịu được lạnh. Người ta cho rằng người bệnh không chịu được lạnh là do một khuyết tật trong quá trình sinh nhiệt điều hòa vì rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Trong những trường hợp nặng thì có triệu chứng chậm nhịp tim, hạ thân nhiệt và hạ huyết áp. Các lớp mỡ ở thân người không thể phát hiện được, các xương thì nhô ra.

Điều thú vị là mô tế bào vú vẫn nguyên vẹn. Da có thể khô và bong vảy và thường có mầu vàng do tăng caroten-máu (đặc biệt dễ nhìn thấy ở gan tay). Lông tóc thường rậm hơn, mịn như lông tơ, song có thể xuất hiện chứng rậm lông thực sự. Các tuyến mang tai có thể to ra giống như trong các hình thái nhịn đói khác. Người ta cho rằng phù nhưng không giảm albumin-máu là do thể tích dịch ngoài tế bào không giảm đi tương xứng với trọng khối thân thể trong khi mất trọng lượng. Vì lý do phù ở chân và tuyến mang tai to ra khiến người bệnh có khuôn mạt đầy đặn nên trạng thái gầy còm có thể bị che lấp nếu người bệnh mặc quần áo kín người.

Những dị thường labo bao gồm thiếu máu và giảm bạch cầu (đồng thời tế bào trong tủy xương thưa thớt), hạ kali-máu, và giảm albumin-máu. Nồng độ caroten bêta huyết thanh có chiều hướng tăng. Tăng urê-máu trước thận có thể xảy ra nếu nôn nhiều và dùng thuốc xổ nhiều. Nitơ-urê máu có thể có thể tăng cao tới 60 đến 70 mg/dl. Năng lực cô đặc của thận bị sút giảm, có lẽ do kém đáp ứng đối với hormon chống bài niệu. Sự giải phóng vasopressin để đáp ứng với một kích thích thẩm thấu cũng không bình thường. Cholesterol máu đôi khi tăng song nồng độ các triglycerid thì không tăng mặc dầu hoạt tính các lipaza gan và liporotein đều thấp. Thử nghiệm dung nạp glucoza ở mức không bình thường như trong các hình thái đói ăn khác.

Những dị thường khác gồm các nồng độ thấp IgG, IgM và nhiều loại protein trong nhóm bổ thể. Mặc dầu vậy chức năng miễn dịch vẫn nguyên vẹn và hiếm thấy có nhiễm trùng nặng. Nồng độ sắt và ceruplasmin trong huyết tương bình thường, song năng lực gắn sắt giảm. Kẽm và đồng trong huyết thanh giảm song nồng độ các kim loại này bình thường trong lông tóc. Men amylaza huyết thanh có thể tăng mà không có các dấu hiệu hoặc triệu chứng viêm tụy. Người ta đã gặp loại các dị thường nội tiết. Các nồng độ cơ bản của hormon hoàng thể hóa (LH) và hormon kích thích nang (FSH) thấp nên sút cân nghiêm trọng, và đáp ứng LH với hormon giải phóng hormon hoàng thể hóa (HLRH) giảm sút. Đáp ứng FSH với HLRH thì bình thường mặc dầu thời gian tăng. Tới đỉnh điểm có thể chậm lại. Kết quả các nghiên cứu mô hình chế tiết LH trong ngày đêm cho thấy có sự thu lùi của giai đoạn trưởng thành trở lại mô hình đặc trưng của những thiếu nữ tiền dạy thì hay bắt đầu dạy thì; nghĩa là thiếu sự giải phóng từng hồi LH hoặc chỉ xuất hiện trong lúc ngủ. Những phát hiện này có thể giải thích, ít ra là một phần hiện tượng mất kinh. Kinh nguyệt trở lại nếu người bệnh lên cân, mặc dầu trọng lượng cần để phát động hành kinh trở lại có thể tăng đôi chút (xấp xỉ 10 phần trăm) so với trọng lượng cần cho sự phát khởi hành kinh nguyên thủy. Những lần hành kinh có phóng noãn có thể được tạo ra ở những người chán ăn tâm thần do điều trị dài ngày bằng HLRH, gợi ra rằng sự giải phóng hormon hướng sinh dục của tuyến yên bị giảm sút, vì lý do rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Nồng độ prolactin bình thường. Nồng độ estradiol huyết tương thấp, và nồng độ testosteron huyết tương ở mức bình thường của nữ giới. Nồng độ testosteron thấp ở đàn ông CATT.

Hormon tăng trưởng (GH) trong trạng thái cơ bản có thể bình thường hoặc tăng. Tăng GH xuất hiện sau khi tiêm hormon giải phóng thyroxin (TRH), như trong các tình trạng khác có tăng nồng độ GH như bệnh to cực, tăng urê-máu, và TDDprotein-năng lượng. Nồng độ yếu tố tăng trưởng I giống insullin (somatomedin C) thấp. Nồng độ cortison huyết tương cao mặc dầu mức sản xuất bình thường; điều này do giảm chuyển hóa cortison và kéo dài thời gian

bán hủy trong huyết tương. Các thử nghiệm hủy dexamethason có thể không bình thường. Nồng độ nor-epinephrin trong huyết tương giảm.

Nồng độ thyroxin (T4) có chiều hướng giảm nhẹ nhưng T4 tự do thì bình thường. Nồng độ Triiodothynonin (T3) giảm trong khi T3 đảo ngược (rT3) tăng. Các nồng độ cơ bản của hormon kích thích tuyến giáp (TSH) thường là ở mức bình thường, và đáp ứng TSH với TRH nguyên vẹn. Khuyết tật tiên phát trong chuyển hóa hormon tuyến giáp là giảm hoạt tính của men 5 - deiodinaza có chức năng chuyển T4 thành T3 và chuyển rT3 thành diiodothyronin trong các mô tế bào không phải giáp trạng. Những thay đổi này mang tính đặc thù của tình trạng nhịn đói và các bệnh gây gầy mòn và không mang đặc hiệu với CATT.

Mật độ xương giảm ở phụ nữ CATT. Người ta cho rằng cơ chế là do thiếu hụt estrogen thay vì một dị thường trong chuyển hóa vitamin D.

Ăn vô độ (AVD), có nghĩa là "ăn không biết no" chỉ những đợt ăn rất nhiều kiểu như bị ép buộc đi đôi với ý thức là kiểu ăn như vậy là không bình thường, một nỗi sợ là không được tự ngừng ăn và những cảm giác trầm cảm lúc hoàn thành động tác; Những người ăn vô độ có một nỗi lo sợ bệnh hoạn là trở thành béo, trong khi việc ăn uống say sưa có thể xuất hiện trong nhiều typ rối loạn cảm xúc thì có một tỷ lệ cao những người bệnh cho thấy một tiền sử CATT công khai hay kín đáo. Những đợt ăn uống say sưa thường tiếp theo có nôn, đồng thời có hay không có kèm uống những lượng lớn thuốc xổ. Thoạt đầu người bệnh tự gây nôn bằng cách đút một chiếc bàn chải răng hay các ngón tay vào trong họng, song tình cờ phần lớn người bệnh học được cách nôn theo phản xạ. Chè chén say sưa nói chung xảy ra hằng ngày trong pha chủ động trong một loạt 40 bệnh nhân, số lần chè chén say sưa trung bình trong một tuần là 12, từ 1 đến 46 lần. Thời gian mỗi bữa chè chén như vậy trung bình là 1,2 giờ song có thể đã kéo dài tới 8 giờ. Lượng thực phẩm ăn vào có thể rất lớn, lên tới 50.000 calo trong một ngày, mặc dầu số calo trung bình trong mỗi bữa là chừng 3500. Người bệnh thích các món ăn giàu cacbohydrat và thường là ăn nhiều thứ trong bữa ăn. Trong một báo cáo, trình tự tần số là: kem đá → bánh mì → đường phèn → trái cây → đồ uống ngọt. Danh từ "ăn uống hỗn độn" mô tả kiểu ăn như vậy vì lý do hàm lượng đường cao trong chế độ ăn như vậy nên người bệnh thường bị sâu răng.

Các hành vi dị thường khác cũng hay gặp. Giữ bí mật vì kiểu ăn rồi nôn mang tính đặc trưng đến nỗi gia đình và bạn bè thường không hay biết gì. Ăn cắp là một hành vi phổ biến và thường nhất là ăn cắp thức ăn. Có một *tỷ lệ cao nghiện rượu và ma túy*. Trầm cảm có chiều hướng nặng hơn ở ACTT tạo ra một nguy cơ cao tự sát. Hành vi hysteria có thể xuất hiện. Các gia đình của người bệnh ăn vô độ có một tỷ lệ rối loạn tình cảm, nghiện rượu và dùng thuốc trái phép cao hơn trong các gia đình người bệnh CATT kinh điển.

Mặc dầu có mối liên quan chặt chẽ với CATT thật sự, song vẫn có một số khác biệt được ghi nhận. Trong khi nhiều người bệnh ăn vô độ trông mảnh dẻ, song vẫn không thấy sút cân tới mức gầy còm; nói chung trọng lượng ở trong khoảng 15 % mức bình thường theo các trị số trọng lượng lý tưởng. Trọng lượng giao động là hiện tượng phổ biến, với các chu kỳ sút và tăng cân. Một số người bệnh có trọng lượng hơi tăng. Ngược lại với CATT, chừng một nửa người bệnh tiếp tục hành kinh và một số đã có thai. Hành kinh tồn tại có thể phản ánh tình trạng không sút cân nghiêm trọng . Hoạt tính tình dục ở người ăn ăn vô độ mạnh hơn người CATT.

Những dấu hiệu thay đổi thể chất với ăn vô độ thường không đáng kể, mặc dầu những người sút trọng lượng nhiều hơn có thể biểu hiện một số thay đổi nào đấy gặp ở CATT.

Những dị thường labô hay gặp nhất là hạ kali - máu kèm nhiễm kiềm chuyển hóa thứ phát do nôn và uống thuốc xổ. Việc đánh giá hệ nội tiết đã không được thực hiện có hệ thống.

TIÊN LƯỢNG Tiến triển của CATT thay đổi. Theo dõi dài hạn thấy chừng 50 phần trăm người bệnh đạt trọng lượng chuẩn, 200 % có cải thiện song trọng lượng vẫn ở mức thấp, 20 % tiếp tục chán ăn, 5 % trở thành béo phì và 6 % tử vong. Ngay cả khi có tăng cân thì các dấu hiệu ốm yếu vẫn tồn tại là vì vẫn có những đợt gián cách chè chén say sưa, nôn và uống thuốc xổ trong số hai phần ba số người bệnh. Chết thường do đói dài ngày (chủ yếu loạn nhịp tim) hoặc tự sát. Các dấu hiệu tiên lượng xấu gồm tuổi già lúc khởi phát, tình trạng ốm yếu dai dẳng, có tiền sử ăn vô độ hoặc nôn, sút rất nhiều trọng lượng và có trầm cảm nặng.

Tiên lượng ăn vô độ tồi hơn CATT, có thể vì có các rối loạn tâm thần đi kèm nặng hơn- Tự sát xảy ra nhiều gấp hai lần. - Viêm phổi do hít, giãn dạ dày cấp diễn, vỡ dạ dày hoặc thực quản và viêm tụy góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong.

ĐIỀU TRỊ. Không có điều trị đặc hiệu cho CATT

và ăn vô độ. Nỗi sợ hãi kinh khủng trở thành béo phì đi đôi với một rối loạn trị giá hàm lượng giá quá mức kích thước thân thể mình tạo ra sự chống lại trị liệu một cách quyết liệt. Can thiệp tâm thần học mang lại lợi ích không chủ yếu. Cũng có thể nói như vậy đối với các kỹ thuật làm thay đổi hành vi và với trị liệu nhóm hay trị liệu gia đình. Dược một thày thuốc am hiểu săn sóc hỗ trợ có thể cũng đạt kết quả tốt đẹp như áp dụng tâm lý liệu pháp. Người bệnh phải được thường xuyên giám sát trọng lượng, chế độ ăn và chế độ tập luyện. Nên thiết lập một quan hệ tiếp xúc thoải mái, rõ ràng nghĩa là nếu người bệnh nặng 65 pao và thể trạng lý tưởng được các bảng bảo hiểm đời sống xác định là 115 pao, thì nên đặt ra một mục tiêu ở giai đoạn đầu là 95 pao. Mỗi lần thăm, thày thuốc phải nói cho người bệnh an tâm là "chúng tôi không để cho bạn béo đâu". Phải xem xét với thái độ bình tĩnh và thực tế những nguy cơ của đói dài ngày, chết đột ngột đi đôi với việc nhấn mạnh như "công việc của tôi là giúp bạn chữa bệnh này để bạn có thể có một cuộc sống bình thường như mong đợi và cũng được hạnh phục". Người thày thuốc không được để xem như một kẻ thù hay một người đại diện cho người thân mà là một người cố vấn và một người bạn chung sức trong cuộc đấu tranh này. Cũng nên có cách tiếp cận tương tự đối với người bệnh ăn vô độ - Ngay cả khi chu kỳ tọng vào - nôn ra không thể ngừng được, thì cũng có thể thực hiện được mục tiêu khiêm tốn hơn là hạn chế lượng thực phẩm ăn vào (để giảm thiểu nguy cơ hít phải thức ăn hay vỡ dạ dày) và làm giảm tỉ lệ các biến cố. Vì lý do trầm cảm và hành vi chống đối xã hội thường gặp nhiều hơn ở người ăn vô độ nên thường cần tới điều trị tâm thần.

Các thuốc như phenytoin và cyproheptadin đều vô hiệu trong các chứng bệnh này. Hiện nay người ta thường dùng các thuốc chống trầm cảm trong cả CATT lẫn ăn vô độ. Imipramin và phenelzin có thể được ưa dùng nhất. Nếu cung cấp kali cho những người bệnh nôn. Thường xuyên cho nhập viện có thể là một biện pháp cứu sống người bệnh CATT nặng. Có thể xảy ra tử vong nếu sút cân quá 35 % so với chuẩn, đặc biệt nếu sút cân nhanh. Hạ kali-máu, giảm huyết áp và tăng urê-máu trước thận do tiền liệt thể tích là những chỉ định khác cho nhập viện. Nếu người bệnh từ chối không chịu ăn thì cần dùng ống thông mũi dạ dày, song tốt hơn là nếu thuyết phục người bệnh ăn, lúc đầu cần giám sát từng bữa, lý tưởng là do một nhân viên thực hiện trong khi nằm viện, không bao giờ được để người bệnh ăm một mình. Ít khi có chỉ định nuôi bằng đường tĩnh mạch. Huấn luyện về dinh dưỡng, liệu pháp nghề nghiệp, trị liệu gia đình và liệu pháp cá nhân phải được bao gồm trong điều trị. Cần nhấn mạnh nhiều lần sự "an toàn" trong ăn uống và bảo đảm là sợ không bị béo phì. Một số chuyên gia cảm thấy rằng cho nhập viện ngay từ đầu những người chán ăn nặng là có lợi song quan niệm này chưa được nhất trí. Chỉ cho những người ăn vô độ nhập viện vì có biến chứng (như hít phải thức ăn). Điều trị người bệnh chán ăn - ăn vô độ là một việc lâu dài, nhiều thất bại nên cần có tinh thần kiên trì về phía người bệnh, gia đình và thày thuốc.

74. ĐIỀU TRỊ BẰNG CHẾ ĐỘ ĂN

Những thay đổi chế độ ăn được chỉ định trong nhiều tình huống lâm sàng

(1) Bệnh sinh của một số bệnh nhân chịu ảnh hưởng của những yếu tố trong chế độ ăn dài ngày: natri trong cao huyết áp, calci trong bệnh nhuyễn xương, và calo trong béo phì là những ví dụ về các tình huống như vậy.

(2) Giai đoạn triệu chứng của các rối loạn khác có thể được cải thiện hay tồi đi do các hợp phần trong chế độ ăn; chẳng hạn natri trong suy tim protein trong tăng urê-máu, và gluten trong bệnh ỉa chảy mỡ.

(3) TDDPNL, hậu quả của nhiều bệnh bán cấp hay mạn tính thường có thể ngăn ngừa hay sửa chữa được bằng các kỹ thuật mới hỗ trợ dinh dưỡng.

(4) Liệu pháp dùng thuốc có thể làm thay đổi nhu cầu đối với một số chất dinh dưỡng; chẳng hạn các chất chống co giật hydamtoin làm giảm nồng độ acid folic trong huyết thanh. Ngược lại, một số thực phẩm có thể ảnh hưởng đến hiệu lực của thuốc; chẳng hạn các thức ăn chứa calci có thể làm giảm hấp thu tetracyclin.

Vì những lý do này, một chế độ ăn có kiểm soát có thể là một phương diện cốt lõi của một kế hoạch điều trị giai đoạn thích hợp của sự điều hòa có thể là nhất thời hoặc vĩnh viễn. Trong một số trường hợp, thành phần vật lý và thậm chí cả con đường nuôi dưỡng nữa có thể cũng cần được thay đổi, có kèm làm giảm bớt chút ít hay không giảm bớt theo ý muốn thành phần các chất dinh dưỡng thiết yếu hay không thiết yếu. Trong các trường hợp khác, có

Bảng 74-1 Thành phần dinh dưỡng của 4 nhóm thực phẩm đối chiếu với các khẩu phần được khuyến nghị

Thực phẩm	Suất ăn khuyến nghị	Năng lượng, kcal	Protein, g	Chất béo, g	Cacbonhydrat, g	Vitamin A, mgRE	Vitamin E, mg	Acid asorbic, mg	Thiamin, mg	Ribofalvin, mg	Niacin, mg	Vitamin B6, mg	Vitamin B12, μg	Folacin, μg	Acid pantothenic, mg	Calci, mg	Phospho, mg	Magie, mg	Sắt, mg	Kẽm, mg	Natri, mg	Kali, mg	Sợi xơ, g
NHÓM SỮA																							
Chất béo thấp %	2 chén	288	20	10	29	117	019	5	0,2	1,0	0,5	0,19	1.9	5	1,6	698	547	62	0,5	1,9	298	854	0
NHÓM THỊT																							
Trứng	1	70	6	5	0	156	0.23	0	0.1	0,1	0,1	0,05	1,0	3	0.8	24	90	6	1,1	0,5	54	57	0
Thịt, cá, gà vịt	4 aoxơ **	285	31	18	0	26	026	0	03	02	7,3	0.59	1,6	9	0,8	14	274	33	3,1	5,4	88	430	0
NHÓM RAU - QUẢ																							
Lá xanh và vàng đậm	1/4-1/3 chén	12	1	0	2	254	0,47	20	0	0,1	0,3	0,08	0	22	0,1	34	22	13	0,6	0,3	12	127	2,0
Các rau khác	1/4-1/3 chén	19	1	0	4	35	0,16	7	0	0	0,4	0,05	0	14	0,1	19	22	13	0,5	0,2	30	105	1,4
Khoai tây	1 đĩa	113	3	0	26	0	0.05	24	0.1	0	2,0	0,21	0	9	03	11	79	14	0,8	0,3	5	614	3,5
Quả cam quít	1 trái	44	0	10	10	12	0,04	44	0,1	0	0,3	0,03	0	3	0,2	19	17	11	0,3	0,1	1	174	0,4
Quả khác	1 trái	92	1	0	22	50	0,22	5	0	0	0,4	0,10	0	5	0,2	10	16	13	0,6	0,2	2	176	1,5
NHÓM BÁNH MÌ - NGŨ CỐC																							
Ngũ cốc có thêm hạt hoặc hạt hoàn toàn	3/4 chén	135	4	1	29	0	0,22	0	01	0	1.3	0,04	0	15	0,2	13	75	21	1,1	0,5	303	73	3,8
Bánh mì cho thêm hạt hoặc hạt hoàn toàn	3 khoanh	205	7	2	39	0	0,21	0	0,2	0,1	2,0	0,08	0	17	0,4	68	126	38	1,9	0,8	414	143	0
Macqacgarin tăng cường	4 thìa xúp	144	0	16	0	66	10,0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	12	0	0	0	1407	4	19
TỔNG CỘNG		1300	75	62	161	716	12,0	105	1.9	1.5	14,6	1.42	4,5	102	4,7	914	1280	224	10,5	10,2		2758	
KHẨU PHẦN KHUYẾN NGHỊ *																							
Phụ nữ (23-50 tuổi)		2000	44			800	12	60	1.0	1.2	13	2.0	3.0	400	4-7**		800	300	18	15	1100-	1875-	
Đàn ông (23-50 tuổi)		2700	56			1000	15	60	1.4	1.6	18	2,2	3.0	400	4-7**		800	350	10	15	3300**	5625**	

** Các trị số được xem là thành phần dinh dưỡng trung bình của một nhóm thực phẩm*
*** đơn vị trọng lượng Anh, bằng 28,349g - ND.*

thể cần kiểm soát một chất dinh dưỡng đặc hiệu nào đó. Người thày thuốc muốn điều hòa một chất dinh dưỡng đặc hiệu nào đó mà không làm thiếu hay thừa các chất dinh dưỡng khác và không làm mất vị ngon thì cần hiểu thành phần dinh dưỡng của các thực phẩm thông thường.

PHÂN BỐ CÁC CHẤT DINH DƯỠNG TRONG CÁC NHÓM THỰC PHẨM

Vì lý do các chất dinh dưỡng không được phân bố đồng đều nên phải ăn nhiều loại thực phẩm mới đạt được dinh dưỡng thỏa đáng: chế độ ăn trung bình chứa gần 200 món thực phẩm khác nhau. Chẳng hạn, các suất ăn đẳng nhiệt lượng tự thịt và trái cây có các thành phần dinh dưỡng hoàn toàn khác nhau.

Vì tính phức tạp như vậy, nên người ta đã xếp các thực phẩm thành từng nhóm có thành phần dinh dưỡng tương tự. Các sản phẩm bơ-sữa, thịt-rau. rau-quả, và bánh mì-ngũ cốc là bốn nhóm thường được sử dụng (bảng 74-1). Con số các suất ăn khuyến nghị từ các nhóm này đáp ứng các nhu cầu cho khoảng ba phần tư các chất dinh dưỡng thiết yếu. Cần chọn lựa thêm các thực phẩm để bổ sung các nhu cầu về năng lượng và một số các vitamin và muối khoáng. Người ta thường kiểm soát (hoặc tăng hoặc giảm) lượng lấy vào một thành phần thực phẩm hay chất dinh dưỡng nào đó chẳng hạn như natri, kali lactoza hoặc oxalat. Vì mục đích này người ta đã tập hợp thành các bảng liệt kê các thực phẩm là những nguồn dinh dưỡng phong phú nhất (bảng 74-2). Ngoài ra, để giúp vào điều trị đái tháo đường, một hệ phân nhóm các thực phẩm thay thế (bảng 74-3) đã được thích nghi cho bốn nhóm thực phẩm cơ bản. Hệ này giúp thay thế dễ dàng một thực phẩm này hay một thực phẩm khác trong cùng một nhóm và giúp cho việc thiết kế một chế độ ăn được linh hoạt và phong phú.

Để đạt cá mục tiêu điều trị, các nhóm thực phẩm hoặc các thực phẩm đặc hiệu có thể bị hạn chế hay được gia tăng. Tuy vậy, việc điều chỉnh như vậy có thể dẫn đến thiếu hoặc thừa các chất dinh dưỡng khác hiện diện với nồng độ cao trong các thực phẩm này đã bị lấy đi, hoặc thêm vào chế độ ăn.

Bảng 74-2. Những thực phẩm chứa một số chất dinh dưỡng với số lượng lớn *

NATRI	
Muối, nước xốt cà chua, mù tạt	Pho mát, nước sữa
Nước tương, nước mắm	Quả hạch muối, bơ có lạc
Nước canh thịt	Bột mì, bánh nướng
Thịt, cá ướp hoặc chế biến	Bánh quy giòn có muối, khoai tây rán, ngô rang
sẵn bán trên thị trường	Dấm, oliu
Các thực phẩm đóng hộp (từ quả)	Thức nhồi xà lách bán sẵn
	Đồ ngũ cốc chín ăn liền.
KALI	
Sữa	Rau; atisô, măng, lá củ
Thịt, cá, gà thịt	cải đường, bột đậu, nấm,
Quả: mơ, lê, chuối, dưa đỏ	khoai tây, rau bina,
chà là, dịch ngọt, cam, mận, nho	khoai lang, cà chua, dưa nén.
OXALAT	
Rau bina	Qủa hạnh, nhân đào lộn hột
Cây đại hoàng	Sô cô la, bột cacao
Lá bồ công anh	Chè
LACTOZA	
Sữa, các chế phẩm sữa	Sôcôla sữa, kẹo nhai
Pho mát	Một số thức ăn thay thế đường
Bánh mì và các hỗn hợp	Các thực phẩm có:
tráng miếng bám sẵn	sữa, sữa đặc, sữa bột,
Kem và bánh mì kẹp thịt bán sẵn	sữa đông, nước sữa,
Xúp có kem và khử nước	nước sữa đặc, nước sữa
Rau có kem, bánh mì và bơ	khử khoáng, lactoza

* *Trích từ Handbook of Chemical Dietetics and Rudman et al.*

Bảng 74-3. Bảng liệt kê sự thay đổi trong chế độ ăn của bệnh đái tháo đường

	Suất ăn	Cacbo-hydrat g	protein g	chất béo g
Sữa, sữa hớt kem	8 aoxơ	12	8	0
Thịt	1 aoxơ			
nạc		0	7	3
sấn		0	7	5
mỡ		0	7	8
Bánh mì				
Ngũ cốc	1 khoanh hoặc 1 bát	15	2	0
Rau	1/2 bát	5	2	0
Quả		10	0	0
Chất béo	1 thìa	0	0	5

THAY ĐỔI CHẾ ĐỘ ĂN

Chế độ đặc lỏng Độ đặc lỏng của chế độ ăn có thể thay đổi từ đặc sang nghiền nhừ tới lỏng. Chế độ ăn *mềm* là một chế độ ăn chung nhờ chế biến thực phẩm để nuốt được dễ hơn. Thịt, chẳng hạn, có thể nghiền nhừ. Thức ăn *nghiền* có nghĩa là một chế độ ăn tổng quát đầy đủ chất dinh dưỡng đã chế biến thành một thức ăn đồng chất dành cho những người bệnh rụng hết răng hoặc cho những người khó nuốt thức ăn rắn. Chế độ ăn *hoàn toàn lỏng* chỉ chứa các chất lỏng hoặc các thực phẩm biến thành lỏng ở nhiệt độ trong phòng và thường được dùng như một bước trong việc cho ăn trở lại đối với những người bệnh đã phải nhịn ăn một thời gian và những người đang hồi phục sau khi giải phẫu miệng hoặc mặt. Tuy vậy, cho ăn lỏng dài ngày không thích hợp với lý do nó có thể chứa nhiều lactoza và cholesterol mà không đủ sắt, acid folic và các vitamin B. Thức ăn *lỏng trong* có nghĩa là các chất lỏng hay các thực ăn *đông lạnh* trong. Vì lý do không có bã là chất xơ, nên chế độ ăn này được dùng để chuẩn bị tiến hành các kỹ thuật chẩn đoán hay giải phẫu đường ruột và được dùng như một bước khởi đầu trong tiến trình từ không ăn gì đến chất đặc. Chế độ ăn lỏng trong cung cấp nước, natri, kali và số lượng nhỏ carbonhydrat; do vậy nó thường được dùng trong ít ngày. Nếu phải dùng chế độ ăn này dài ngày thì phải cho thêm chế độ ăn ít bã qua đường miệng. *Các công thức ăn* lỏng có đầy đủ các chất dinh dưỡng và cung cấp dinh dưỡng thỏa đáng trên một cơ sở dài hạn hoặc như một thức ăn bổ sung cho thức ăn rắn hoặc dưới hình thức ăn hỗ trợ đưa qua ống thông dạ dày.

Thành phần bã hoặc xơ Thành phần bã hoặc xơ có thể được bổ sung hoặc giảm bớt. *Chế độ ăn nhiều chất xơ* có nghĩa là thức ăn bằng rau củ không tiêu hóa hết. *Chất bã* là các chất rắn trong phân được tạo thành từ thức ăn và các sản phẩm chuyển hóa không được tiêu hóa và không được hấp thu và vi khuẩn. Trong ruột bình thường, chế độ ăn có chất xơ là nguồn gốc chủ yếu của chất bã trong phân.

Chế độ ăn *ít xơ, ít bã* chứa các thực phẩm có rất ít xơ và mô liên kết. Nó được dùng để giảm bớt lượng bài xuất phân và ngăn ngừa việc thành hình một cục phân làm tắc nghẽn ở những người lòng ruột bị hẹp hoặc người bệnh mở thông ruột non. Chế độ ăn này cũng có lợi cho những người đang ở pha cấp diễn của bệnh viêm túi thừa, viêm loét đại tràng, hoặc viêm một nhiễm khuẩn. Các thực phẩm ít xơ, nhiều bã (sữa - nước quả mận ép) cũng có thể bị hạn chế.

Chế độ ăn *nhiều xơ* có nghĩa là một chế độ ăn tăng chất xơ do trái cây, rau, và hạt. Xơ là một thứ thuốc xổ tự nhiên. Nó có ích để (1) làm tăng thể tích bã tới được ruột già (2) tăng tính chuyển động dạ dày - ruột, (3) giảm áp lực bên trong lòng đại tràng, và (4) giảm nhu cầu insulin ở một số người bệnh đái tháo đường bằng cách làm chậm hấp thụ đường đơn. Người bệnh viêm túi thừa mạn tính hoặc có hội chứng ruột kích thích có thể theo một chế độ ăn tăng dần chất xơ. Tăng dần chất xơ bằng một chế độ ăn hỗn hợp tốt hơn một chế độ ăn chỉ có cám không thôi, nó làm cản trở hấp thu calci kẽm và sắt. Người ta có gợi ý rằng người nào có ăn nhiều xơ có thể được bảo vệ phần nào khỏi mắc ung thư trực tràng - ruột kết bởi vì phân bài xuất nhanh hơn hoặc giảm sản xuất các chất sinh ung thư được các vi khuẩn trong đại tràng tạo ra từ các acid mật.

Loại bỏ thực phẩm Một số thực phẩm có thể bị loại bỏ vì lý do chúng kích thích người bệnh hoặc làm cản trở một số thử nghiệm chẩn đoán.

Chế độ ăn ngọt dịu trước đây chỉ việc dùng nhiều

sữa và bỏ chất xơ; các thực phẩm có nhiều gia vị, các đồ gia vị và cafein. Lý lẽ để tránh kích thích hóa học và cơ học đã không được các công trình nghiên cứu y học hỗ trợ. Do vậy, chế độ ăn ngọt dịu đã được định nghĩa lại để chỉ loại trừ những món ăn nào được biết là gây ra: (1) kích thích dạ dày - ớt hoặc hạt tiêu, cà phê đã khử cafein, chè, cacao, đồ uống lạnh, và rượu, hoặc (2) giảm áp lực cơ vòng phần dưới thực quản - cà chua, nước ép cam quít, sôcôla, cà phê đã khử cafein, bạc hà cay và các thực phẩm có quá nhiều chất béo. Những người có bệnh loét dạ dày hoặc tá tràng hoặc có luồng trào ngược thực quản nên theo chế độ ăn này và nên ăn nhiều bữa nhỏ.

Các chế độ ăn loại trừ có ích trong việc nhận biết những thực phẩm kích thích gây dị ứng. Sữa, trứng, hải sản, quả hạch đậu, sôcôla, cam và cà chua, những thức ăn gây kích thích thường gặp nhất, được loại trừ khỏi chế độ ăn trong vài tuần. Nếu các triệu chứng biến mất, các thực phẩm lại được cho thêm chỉ một mình từng khoảng thời gian cho đến khi xác định được tác dụng có hại của thức ăn. Phải xem xét các chế độ ăn nhằm kiểm soát dị ứng thức ăn đã đảm bảo dinh dưỡng thỏa đáng chưa.

Một chế độ ăn hạn chế serotonin và acid 5 - hydroxy indoleacetic sơ loại trừ các thực phẩm khả dĩ gây chẩn đoán dương tính giả các dạng carinoma ác tính (xem chương 299). Phải loại trừ chuối, cây mã đề, cà chua, quả mận, lê tàu, dưa và quả óc chó 24 giờ trước khi gom nước tiểu làm các thử nghiệm đó.

Hạn chế hoặc bổ sung thực phẩm

THAY ĐỔI KHẨU PHẦN PROTEIN Các chế độ ăn có thay đổi khẩu phần protein bao gồm: chế độ ăn ít và nhiều protein, chế độ ăn giảm acid amin, ít pirin, không có tyramin và không có gluten

Chế độ ăn ít protein làm giảm lượng lấy trung bình từ 80 đến 100g xuống còn 0 đến 60 g trong ngày, bằng cách giảm các món ăn giàu protein như thịt, trứng, sữa và rau. Các triệu chứng tích lũy nitơ (như trong bệnh não do gan, thiểu năng thận, và các khuyết tật di truyền học trong tổng hợp urê) đáp ứng thuận lợi với việc hạn chế như vậy. Việc lựa chọn các protein có giá trị sinh học cao sẽ giảm thiểu cân bằng ni tơ âm tính, song nếu áp dụng dài ngày một chế độ ăn hạn chế ngặt nghèo có thể dẫn tới thiếu dinh dưỡng protein và các thiếu hụt dinh dưỡng khác.

Mục tiêu nguyên thủy của việc điều trị người bệnh tăng urê-máu bằng chế độ ăn hạn chế protein là giảm thiểu urê-máu và giảm nhiễm toàn chuyển hóa. Lúc đó, có báo cáo nói rằng ở những người bệnh được điều trị như vậy, việc mất chức năng thận cặn dư (residual renal function) thấp hơn so với những người bệnh tăng urê - máu được ăn tự do. Brenner đề nghị rằng việc tiêu thụ lâu dài chế độ ăn thừa protein làm gia tăng lưu lượng máu tới thận và mức lọc cầu thận và hiệu quả là tăng huyết áp trong thận và xơ cầu thận tuần tiến. Giờ đây, các thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành đánh giá giả thuyết cho rằng giảm lượng protein ăn vào tới mức tối thiểu hòa hợp với cân bằng nitơ sẽ làm chậm tiến triển của bệnh thận mạn tính.

Những người mắc bệnh gan hoặc thận mạn tính hoặc mặc một sai sót chuyển hóa nitơ bẩm sinh, mà được điều trị bằng chế độ ăn ít protein phải được giám sát các biểu hiện thiếu hụt protein như được mô tả ở chương 72. Ảnh hưởng của các chế độ ăn này có thể được xác định dựa vào thành phần urê nước tiểu 24h.

Chế độ ăn giàu protein, 100 đến 120 g, có thể dùng cho những người gày còm hoặc chuyển hóa quá tăng. Nói chung các chế độ ăn giàu protein cũng có lượng gia tăng các chất dinh dưỡng khác và có một thành phần năng lượng cao hơn. Nếu năng lượng lấy vào được thỏa đáng thì cân bằng nitơ có những người khỏe mạnh không tăng, bằng cách gia tăng lượng protein lấy vào, trên mức khẩu phần được khuyến nghị. Tuy vậy, có hai tình huống thường gặp trong đó một tỷ số cao giảm protein và calo cải thiện được cân đối bằng ni tơ; người bệnh "bị stress" (nhiễm trùng, chấn thương, viêm hoặc sốt) và người bệnh đói protein. Ngoài ra, chế độ ăn giàu protein còn kích thích điều hòa không khí, một hiệu quả có thể được sử dụng để giúp người bệnh thoát khỏi tình trạng lệ thuộc thông khí (ngừng thở máy - ND)

Chế độ ăn giảm bớt acid amin đôi khi cần cho điều trị các rối loạn tích lũy nitơ. Các hỗn hợp acid amin tổng hợp làm giảm tích lũy thừa các acid amin trong huyết tương và có chiều hướng đưa thành phần acid amin trong huyết tương trở lại bình thường, đôi khi đồng thời có cải thiện lâm sàng. Tuy vậy, vẫn phải giám sát định kỳ mức thỏa đáng của protein. Các ví dụ về các chế độ ăn như vậy gồm các hỗn hợp acid amin thiết yếu trong tăng urê-máu, tỷ số giảm đi giữa các acid amin mạch thẳng với acid

amin có vòng thơm trong điều trị hôn mê gan và đáp ứng dị hóa với chấn thương và nhiều loại hốn hợp giảm acid amin trong các bệnh sai lầm chuyển hóa nitơ do di truyền.

Chế độ ăn nghèo purin chứa lượng tiền chất acid uric bị giảm thiểu như một biện pháp điều trị bổ sung trong bệnh gút và sỏi acid uric. Phải loại trừ khỏi chế độ ăn: lá lách, cá trồng, cá nục, tôm, cá thu, gan, quả cật nước thú ép và rau khô.

Chế độ ăn không có tyramin, dopamin loại trừ các thức ăn chứa tyramin hoặc dopamin hoặc đã lên men hoặc các thực phẩm để lâu chứa các vi khuẩn có khả năng tạo ra các amin. Pho mát và thịt để lâu, các sản phẩm chưa nấm mốc, các đồ uống có cồn và chuối phải bị loại bỏ. Chế độ ăn này ngăn ngừa các cơn tăng huyết áp qua vai trò trung gian là amin ở những người bệnh đang dùng các chất ức chế men monoamin oxidaza và có lợi trong việc ngăn ngừa gia tăng giả tạo bài xuất cateclolamin trong nước tiểu trong khi tiến hành thử nghiệm những người nghi có u tế bào ưa crôm.

Chế độ ăn không có gluten loại trừ mì, mạch đen, yến mạch, lúa mạch và các chế phẩm của chúng có chứa gluten. Chế độ ăn này giúp khống chế được triệu chứng của các bệnh đường ruột do gluten gây ra.

THAY ĐỔI CACBOHYDRAT Các chế độ ăn có thay đổi khẩu phần ăn carbonhydrat hạn chế carbonhydrat, disaccharid hoặc mononsaccharid toàn phần.

Chế độ ăn nghèo cacbohydrat toàn phần làm giảm lượng cacbohydrat thông thường là 50 % tổng số calo xuống còn 20 tới 30 %. Một khẩu phần dưới 70 g trong một ngày sẽ làm phát sinh các thể ceton và giúp ích trong một số hình thái động kinh trẻ em. Hội chứng "tháo nhanh" sau cắt đoạn dạ dày cũng có thể đáp ứng tốt với một chế độ ăn hạn chế khẩu phần các chất có hoạt tính thẩm thấu. Do vậy, người ta khuyên nên cho một chế độ ăn chứa 140g carbonhydrat hoặc ít hơn đồng thời hạn chế các mono - và disaccharid thành nhiều bữa nhỏ.

Các chế độ ăn giàu cacbohydrat làm tăng sản xuất CO_2, một hậu quả có thể gây hô hấp nguy kịch hoặc suy hô hấp ở những người bệnh chức năng phổi vốn đã suy giảm, hoặc làm trở ngại việc ngừng thở máy. Một chế độ ăn giàu chất béo và ít calo được dùng để làm giảm sản xuất CO_2.

Các chế độ ăn hạn chế lactoza hoặc sucroza làm giảm thành phần lactoza của chế độ ăn từ 25 đến 30g xuống còn 0 đến 10g trong ngày tùy thuộc mức nghiêm trọng của thiếu hụt men lactaza (bảng 74-2); sucraza giảm đi còn 5 tới 15 g trong ngày ở những người có thiếu hụt men sucraza - isomaltaza. Hạn chế lactoza cần loại trừ sữa và các sản phẩm bơ sữa, nguồn calci trước tiên của chế độ ăn, và do vậy phải bổ sung calci nếu thực hiện chế độ ăn này dai hạn.

Chế độ ăn không có galactoza loại trừ tất cả các nguồn galactoza (và do vậy cả lactoza) trong điều trị những người mắc bệnh galactoza - máu (xem chương 34).

Chế độ ăn 300g cacbonhydrat đã được khuyên cáo dùng trong khoảng 3 ngày trước khi làm thử nghiệm dung nạp glucoza. Tuy vậy, một chế độ ăn ít nhất 150 g cacbohychat dẫn tới kết quả thử nghiệm đáng tin cậy. Những người đang theo chế độ ăn giảm calo hay giảm carbonhydrat 3 ngày trước khi làm thử nghiệm.

THAY DỔI CHẤT BÉO Các chế độ thay đổi chất béo có thể là bỏ hoàn toàn chất béo, hoặc cả hai và có thể được bổ sung bằng các triglycerid chuỗi trung bình. Các chế độ ăn này được dùng để điều trị nhiều loại tăng lipid-máu (xem chương 315) hoặc kém hấp thụ.

Một chế độ ăn điển hình *ít chất béo, ít cholesterol* điều trị các tình trạng tăng lipid-máu cung cấp 30 đến 35 phần trăm số calo bằng chất béo, thành phần chất này phải giảm đi để cung cấp nhiều chất béo không no và ít chất béo no hơn và dưới 300 mg cholesterol mỗi ngày. Một số typ tăng lipid-máu cũng đòi hỏi hạn chế cácbonhydrat và calo. Muốn tăng tỉ số acid béo không bão hòa acid béo bão hòa phải giảm khẩu phần có thịt bò, lợn, cừu, pho mát và lòng đỏ trứng và tăng thêm thịt gà, gà tây, thịt bê và cá. Dùng sữa hớt kem thay vì sữa toàn phần, và margarin làm bằng dầu thực vật không no thay thế bơ. Muốn giảm cholesterol xuống còn 300mg trong ngày hoặc ít hơn thì hạn chế ăn lòng đỏ trứng chỉ còn ba quả trong một tuần cũng như giảm nguồn mỡ động vật. Thay đổi tập quán ăn như vậy đòi hỏi phải củng cố dài hạn.

Nếu là người bệnh kém hấp thu mỡ, tăng dưỡng - chấp máu hoặc cổ trướng dưỡng chấp, thì phải hạn chế các triglycerid chuỗi dài xuống còn 20 đến 50g trong ngày (10 đến 25 % calo toàn phần). Nếu hạn

chế nghiêm ngặt ăn chất béo thì phải cho thêm các triglycerid chuỗi trung gian được hấp thu mà không phụ thuộc các acid béo chuỗi dài đặng cung ứng đủ năng lượng. Để đánh giá tình trạng kém hấp thụ chất béo, phải cho một chế độ ăn 100g chất béo và lấy phân trong ba ngày. Phải lượng giá lượng chất béo thực sự lấy vào để xác định mức độ hấp thu.

THAY ĐỔI NĂNG LƯỢNG Các chế độ thay đổi năng lượng được chỉ định để làm gảm trọng lượng, làm tăng cân hoặc duy trì trọng lượng. Được sử dụng chế độ ăn này là các trường hợp béo phì, tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng lipid-máu, suy mòn và các trạng thái tăng chuyển hóa do chấn thương, nhiễm trùng và bỏng.

Các chế độ ăn ít calo thường cung cấp 800 đến 1200 Kcal cho phụ nữ và 1000 đến 1500 Kcal cho nam giới. Mặc dầu một chế độ ăn làm giảm trọng lượng được thiết kế là để bao gồm việc lựa chọn từ bốn nhóm thức ăn, song nó có thể không đủ đáp ứng tất cả các khẩu phần ăn được khuyến nghị hằng ngày nếu thành phần calo hết sức hạn chế; do vậy cần bổ sung thêm vitamin và muối khoáng

Chế độ ăn nhiều calo (2800 đến 4000 Kcal trong ngày) thường được thiết kế để cung ứng cho tiêu phí năng lượng cơ bản đã ước tính của mỗi người cộng thêm 100 đến 200 % để bù lại hoặc do chuyển hóa quá mức. Nếu người bệnh không có khả năng tiêu thụ lượng calo theo nhu cầu dưới dạng thức ăn rắn thì có thể bổ sung thức ăn lỏng ngoài bữa ăn.

Các chế độ ăn riêng cho người đái tháo đường là yêu cầu cơ bản cho việc điều trị người đái tháo đường nhằm các mục tiêu chính là hạn chế ăn sucroza và glucoza tự do mà vẫn đảm bảo thể trọng lý tưởng (xem chương 317 và 327). Các yêu cầu năng lượng là căn cứ trên mức tiêu phí năng lượng cơ bản (xem chương 70) cộng một khẩu phần bổ sung là 25, 50 hoặc 75 % cho các mức hoạt động tương ứng: tĩnh tại, vừa phải hay căng thẳng. Sự phân bố calo ăn vào được khuyến nghị là 50 dới 60 % từ cacbonhydrat 12 tới 20 % từ protein và 30 tới 35 % từ chất béo. Ba bữa trong ngày thường là thích hợp cho người béo phì, người đái tháo đường không lệ thuộc insulin. Typ insulin được chỉ định và thời điểm dùng insulin quyết định các kiểu bữa ăn trong bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulus. Thông thường thì một trong ba bữa chính cung ứng ba phần mười và bữa quà sáng cung ứng một phần mười khẩu phần cachohydrat và calo trong ngày. Những người bệnh đang dùng insulin tác dụng trung gian như insulin NPH chẳng hạn có thể cần một bữa ăn nhẹ giữa buổi chiều để tránh hạ đường huyết trong giai đoạn hoạt tính cao điểm của insulin.

THAY ĐỔI ĐIỆN GIẢI VÀ MUỐI KHOÁNG Các chế độ ăn có thay đổi điện giải và muối khoáng gồm các chế độ ăn giảm natri, giảm hoặc tăng kali, giảm hoặc tăng calci và giảm phospho.

Chế độ ăn giảm natri làm giảm mức tiêu thụ natri hàng ngày trung bình từ 4g (176 meq, 10g NaCl) xuống còn 0,5 đến 2g (22 đến 88 meq, tức là 1,3 đến 5g NaCl) Người bệnh thường chịu đựng kém nếu lượng natri ăn hàng ngày hạn chế dưới 2 g. Chế độ ăn 2g natri yêu cầu loại trừ các thức ăn được liệt kê trong bảng 74-2 và yêu cầu khống chế việc dùng (sữa, bánh mì và ngũ cốc mặn và margarin mặn nhưng không yêu cầu phải dùng sữa, bánh mì và margarin nhạt là những thức đắt tiền và giảm vị ngon. Người bệnh phù dai dẳng có thể cần hạn chế natri còn 1g hoặc thậm chí 0,5g mỗi ngày.

Chế độ ăn giảm kali làm giảm lượng kali ăn hàng ngày trung bình từ 6g (153 meq) xuống còn 2g (51 meq) cho người bệnh tăng kali - máu. *Chế độ ăn tăng kali* cung cấp lượng kali quá 5,8g (150 meq) và có thể được chỉ định khi dùng thuốc lợi tiểu làm tiêu kiệt kali (bảng 74-2) .

Các chế độ ăn giảm calci hạn chế lượng can xi ăn hàng ngày trung bình từ 800 mg xuống còn 200 đến 400 mg và được dùng để điều trị tăng calci-máu và một số typ sỏi thận. Những hậu quả dài hạn của chế độ ăn ít calci đối với xương thì chưa rõ. *Chế độ ăn tăng calci* là chế độ ăn 1000mg calci một ngày được dùng để lượng giá tăng calci - niệu và chế độ 1500mg calci dành cho bị loãng xương sau mãn kinh.

Một chế độ ăn ít phospho - 700 tới 800 mg mỗi ngày được chỉ định để ngăn ngừa tăng phospho - máu và tăng chế tiết hormon cận giáp thứ phát thứ phát trong bệnh thận. *Một chế độ ăn giảm oxalat* được chỉ định để loại trừ các nguồn ngoại sinh của oxalat mạn tính và có lợi trong bệnh tăng oxal-niệu và bệnh sỏi thận oxalat calci.

Thay đổi đường ăn Dường ăn có thể được thay đổi từ đường miệng tới đường qua ống thông. Những tiến bộ kỹ thuật trong việc sử dụng các ống thông mũi - dạ dày, các công thức và các máy bơm nhỏ giọt đã cải thiện hiệu quả và sự an toàn của các ống thông nuôi dưỡng. Dường ruột có ba ưu điểm so

với đường tĩnh mạch: (1) nó duy trì tính toàn vẹn của niêm mạc tiêu hóa và các chất dinh dưỡng được xử lý theo một cung cách hợp lý hơn, (2) nó gây ít biến chứng chuyển hóa và kỹ thuật, và (3) nó có thể ít tốn kém hơn so với đường tĩnh mạch.

Do vậy, các nhà lâm sàng cần cứu xét cách cho ăn bằng ống thông đường tiêu hóa trước khi dùng đến cách nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa (xem chương 75)

CHỌN BỆNH NHÂN Ăn đường miệng có thể không hợp lý vì lý do biếng ăn hoặc tắc cơ học, mất đi nhiều hơn các chất dinh dưỡng hoặc tăng chuyển hóa quá mức. Các bệnh gây suy mòn mà việc nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa có thể là hữu ích gồm các tai biến mạch máu não, ung thư đầu và cổ chán ăn tâm thần, sang chấn và bỏng. Chống chỉ định cho ăn bằng ống thông gồm các trường hợp nôn dai dẳng, chảy máu phần trên dạ dày ruột và tắc ruột. Bệnh ỉa chảy mỡ là một bệnh gây tàn tật song có thể khắc phục được bằng cách dùng các công thức dinh dưỡng "cơ bản" được xác định về mặt hóa học hoặc đồng thời dùng các thuốc chống ỉa chảy.

CÁCH ĐẶT ỐNG THÔNG - nhiều cách đặt ống thông đường tiêu hóa đã được sử dụng: mũi - dạ dày, mũi - tá tràng, mũi - hỗng tràng, mở thông dạ dày , mở thông hỗng tràng, hoặc đặt một ống nuôi dưỡng theo đường mở thông dạ dày thực hiện bằng kỹ thuật nội soi đi qua da. Vì ba biện pháp sau đòi hỏi phải tiến hành phẫu thuật hoặc nội soi nên con đường mũi - dạ dày hoặc mũi - tá tràng thường được chọn ưu tiên. Các ống bằng chất dẻo tráng silicon có lỗ khoan nhỏ hoặc ống thông bằng polyurethan đã giảm thiểu các biến chứng viêm mũi hầu, viêm mũi, viêm tai giữa, viêm tuyến mang tai và hậu quả chít hẹp. Việc đặt và duy trì đúng lỗ được thuận lợi nhờ một dây thăm dò và một đầu nặng có thủy ngân. Một ống thông được tưới đúng cách có thể để lưu hàng tháng.

Người bệnh cần nuôi bằng ống thông lâu dài thì nên được mở thông dạ dày: tránh được các vấn đề thẩm mỹ do việc đặt ống thông mũi - dạ dày và cũng không cần tới các công thức đắt tiền là vì dùng ống thông có lỗ khoan lớn có thể nhồi được nhiều thức ăn.

Nên nuôi qua ống thông hỗng tràng nếu tắc hoặc có lỗ rõ gần hỗng tràng. Ưu điểm của thủ thuật mở thông hỗng tràng là giảm được nguy cơ hít phải luồng trào ngược dạ dày.

CHỌN PHƯƠNG PHÁP NHỎ GIỌT Một trong những nhược điểm ban đầu của việc cho ăn qua ống thông đường ruột là không kiểm soát được tốc độ nhỏ giọt , và một hậu quả là những người bệnh nhạy cảm với các thể tích lớn hoặc với các dung dịch tăng thẩm thấu thường xuất hiện ỉa chảy thẩm thấu hoặc co rút. Hiện nay đã có sẵn các máy bơm nhỏ giọt đường ruột để đảm bảo tốc độ nhỏ giọt hằng định. Nếu cần cho ăn các thể tích lớn một dung dịch tăng thẩm thấu (> 500 mosmol mỗi lít) thì có thể thử tiếp cận một trong hai cách. Hoặc có thể dùng một công thức đầy đủ các chất dinh dưỡng bắt đầu với 50 ml/giờ trong 24giờ, sau đó tốc độ, nhỏ giọt hàng ngày có thể tăng lên nếu người bệnh dung nạp được cho đến khi đạt thể tích mong muốn. Hoặc, có thể chế công thức thành đẳng trương bằng cách pha loãng và nhỏ giọt từ đầu với tốc độ 125 ml/giờ trong 24giờ; sau đó nồng độ của công thức có thể tăng dần hàng ngày cho đến khi đạt được một thành phần dinh dưỡng đầy đủ. Nên thực hiện các giai đoạn nhỏ giọt dưới 24giờ nếu biến cố hít phải thức ăn có thể xảy ra.

CHỌN CÔNG THỨC Hơn 80 công thức cho ăn đường ruột hiện có bán tại Hoa Kỳ chỉ để thỏa mãn các nhu cầu dinh dưỡng mà thôi. Việc lựa chọn một số trong số các công thức này sẽ dễ dàng hơn nếu ta hiểu rằng các sản phẩm này rơi vào bốn phận thì: cơ bản (đơn phân), polime (đa phân), có sửa đổi và giảm acid amin.

Công thức cơ bản gồm các di và tripeptit và/hoặc các acid amin tinh thể, các glucoza oligosaccarid, và dầu thực vật hoặc các triglycerid chuỗi trung gian. Cặn dư không đáng kể và ít cần tác dụng tiêu hóa. Một công thức cơ bản có thể dùng cho những bệnh nhân có hội chứng ruột ngắn, tắc ruột một phần. Thiểu năng tụy, bệnh viêm ruột, viêm ruột non tia xạ hoặc rò ruột.

Các công thức polime gồm các chất dinh dưỡng phức hợp, nghĩa là protein casein, lactalbumin hoặc protein đậu nành; carbonhydrat như đường ngũ cốc thể rắn hoặc maltodextrin; và chất béo như dầu thực vật hoặc chất béo của sữa có tính không đồng chất về mặt thành phần lactoza, thành phần natri, mật độ calo, thành phần các triglycerid chuỗi trung gian và về vị ngon. Phần lớn người bệnh có một đường dạ dày - ruột hoạt động và một ít nhu cầu

dinh dưỡng chuyên biệt đều có thể dùng một công thức từ nhóm polime trừ phi có tình trạng kém hấp thu, các sản phẩm polime được ưa dùng hơn các sản phẩm monome vì lý do tính tăng thẩm thấu của sản phẩm sau có thể gây ra các phản ứng dạ dày ruột. Những thay đổi dinh dưỡng đơn thuần, sẵn sàng đối với protein, cacbohydrat và chất béo có thể kết hợp hoặc bổ sung với công thức monome hoặc polime để tạo ra một công thức khả dĩ đáp ứng các nhu cầu dinh dưỡng chuyên biệt. Công thức sửa đổi đơn giản nhất là cho thêm một nguồn cacbohydrat vào một công thức để làm tăng giá trị calo; chẳng hạn, có thể cho một người bệnh suy mòn vì xơ gan có cổ trướng và hôn mê một công thức nhiều calo, ít protein và ít natri.

Các công thức giảm bớt acid amin được chỉ định cho những bệnh nhân có các sai sót chuyển hóa nitơ di truyền; phenylceton - niệu, bệnh nước tiểu có đường cây thích, bệnh homocystin-niệu, bệnh tăng tyrosin-máu, bệnh nhiễm acid methylmalonic - máu và bệnh tăng acid propionic-máu. Trong các bệnh tích lũy ni tơ mắc phải (suy thận mạn và xơ gan) thì các công thức tổng hợp được chỉ định hoặc để làm giảm hoặc làm tăng khẩu phần acid amin và do đó có cải thiện triệu chứng lâm sàng. Những người bệnh trong tình trạng dị hóa vì lý do chấn thương hay nhiễm trùng có thể cho thấy cân bằng nitơ được cải thiện nếu tăng thành phần acid amin có nhánh ngang trong công thức dinh dưỡng.

GIÁM SÁT NGƯỜI BỆNH Để đảm bảo cho ăn bằng ống thông có kết quả, cần giám sát kỹ lưỡng và liên tục các biến chứng cơ học, dạ dày ruột, dịch và điện giải có thể xảy ra. Các ví dụ thường thấy là như sau. Cơ học: tắc ống thông do thức ăn, hít vào phổi, sầy trớt thực quản, ống thông đặt trệch; Dạ dày - ruột: nôn, ỉa lỏng; Chuyển hóa: tăng đường-huyết, hôn mê tăng thẩm thấu, phù, tăng natri-máu, tăng calci-máu; Tim mạch: suy tim xung huyết.

Phải sử dụng các quy trình đánh giá dinh dưỡng trình bày trong chương 71 để lượng giá hiệu quả của hỗ trợ dinh dưỡng.

CÁC CHỈ ĐỊNH DÙNG LIỆU PHÁP DINH DƯỠNG

Phần lớn bệnh tật có thể hưởng lợi nhờ thay đổi chế độ ăn, hoặc để dự phòng hoặc để thay thế. Do vậy, các chỉ định lâm sàng thay đổi chế độ ăn được liệt kê rất nhiều ở đây. Một số được trình bày trong bảng 74-4. Để thấu suốt việc điều trị này, xin xem các bài về tiết chế lâm sàng.

CÁC TƯƠNG TÁC GIỮA THUỐC MEN VỚI CHẤT DINH DƯỠNG

Một số thực phẩm hoặc thức ăn có thể làm thay đổi tác dụng của thuốc, và một số thuốc có thể ảnh hưởng đến các nhu cầu dinh dưỡng. Nhiều thuốc ảnh hưởng đến sức thèm ăn và lượng ăn vào. Những ví dụ thuốc làm giảm khẩu vị là các tác nhân hóa trị liệu, thuốc ngủ, digitalin, amphetamin và phenylbiguanid. Một số thuốc làm tăng khẩu vị như thuốc trấn an, insulin, glucocorticoid, metoclopramid và kháng histamin.

Thuốc nói chung được hấp thu chậm hơn nếu uống trong bữa ăn, điều bất lợi này có thể đáng kể nếu muốn thuốc có tác dụng nhanh. Thuốc sẽ hoàn toàn không được hấp thu nếu thức ăn có chứa calci hoặc các muối sắt làm "kết tủa"tetracyclinkhiến nó không hòa tan. Hấp thu thuốc tăng lên nếu cho các thuốc tan trong mỡ cùng với thức ăn có chứa chất béo hoặc uống rượu cùng lúc với uống thuốc tan trong rượu. Dạ dày bị thuốc gây kích ứng sẽ giảm đi nếu dùng thuốc trong bữa ăn. Thời điểm dùng thuốc tối ưu liên hệ tới các thức ăn phải được chỉ dẫn riêng; có thể xem các chi tiết trong các bài về dược lý học.

Thuốc thường ảnh hưởng đến hấp thu tại dạ dày ruột, đến việc sử dụng hoặc đến sự bài xuất các chất dinh dưỡng qua nước tiểu, mà hậu quả là làm tăng nhu cầu dinh dưỡng. Chẳng hạn, các thuốc chống co giật gây thiếu hụt 1,25 - dihydroxycholecalciferol, hydroxyd nhôm, ngăn cản hấp thu phosphat và sắt trong thức ăn, và các glucocorticoid làm giảm hấp thu calci, các kháng sinh phổ rộng hủy bỏ quá trình vi khuẩn chí trong ruột tổng hợp các vitamin và có thể làm thiếu hụt vitamin K hoặc biotin; Isoniazid làm cản trở việc sử dụng vitamin B6; và các viên thuốc tránh thai ngăn cản việc sử dụng acid folic; các thiazid; furosemid và penicilamin làm tăng bài tiết qua nước tiểu các muối khoáng như kali, magie, kẽm hoặc đồng hoặc cùng lúc nhiều chất này. Vấn đề này được xử lý khá thấu đáo trong chuyên đề của Roe. Tóm lại, người bệnh phải điều trị dài ngày bằng một hay nhiều thứ thuốc thường có nguy cơ thiếu hụt một chất dinh dưỡng vào đó. Ngược lại,

tác dụng mong muốn của một thứ thuốc nào đó có thể bị giảm thiểu bởi một chất dinh dưỡng, chẳng hạn pyridoxin đối với levodopa, hoặc vitamin K với wafarin .

CÁC NGUYÊN TẮC GHI LIỆU PHÁP TIẾT CHẾ.

Phải cứu xét nhiều mặt khi đưa ra một liệu pháp trên cho hữu hiệu. Phải lựa chọn *cách thay đổi chế độ ăn* sao cho thích hợp với một bệnh nào đó (thay đổi độ rắn, mềm của thức ăn, bỏ bớt các thức ăn đặc hiệu, giảm hoặc tăng những thành phần dinh dưỡng nào đó hoặc thay đổi các cho ăn.

Phải xác định *kiêng ăn tới mức* nào và bổ sung cho thích hợp và cần biết những hậu quả do việc thay đổi chế độ ăn một cách cực đoan gây ra. Liệu một người mắc bệnh tim phải cần một chế độ ăn 2g hay 0,5 g natri một ngày; liệu một người bệnh khó nuốt cần được ăn thức ăn lỏng hay thức ăn nghiền? một người bệnh gầy sút vì sốt cao cần một chế độ ăn 2000 hay 3000 kcalo? Nếu thấy cần thay đổi nhiều chất dinh dưỡng thì phải quyết định xem thay đổi chất nào là quan trọng nhất. Một số cách kết hợp thay đổi thực ra là không thể thực hiện được, chẳng hạn một chế độ ăn vừa ít calo lại vừa nhiều kali; vừa nhiều calci lại không có lactoza; hoặc vừa nhiều protein lại vừa ít chất béo. Còn phải lượng định cả *thời gian* thay đổi chế độ ăn. Chế độ ăn nào phải kiêng khem ngặt nghèo thì nên hết sức cố gắng thực hiện ngắn ngày thôi.

Bằng cách dựa vào các chỉ dẫn trong các bảng 74-1 đến 74-3 và trong *Sổ tay tiết chế lâm sàng* của hiệp hội tiết chế Hoa Kỳ, nhà tiết chế kê đơn các chế độ ăn và báo cáo xem chế độ ăn đã ghi phù hợp tới mức nào các yêu cầu thay đổi như mong muốn và xem liệu những mất cân đối bất lợi về dinh dưỡng có phải do việc kê đơn gây ra không. Những chế độ ăn phải thay đổi nhiều có thể làm tăng hay giảm các thành phần dinh dưỡng mà không được xét lúc kê đơn nguyên thủy chẳng hạn, một chế độ ăn không có lactoza, cũng ít cả calci và riboflavin nữa. Do vậy, về sau có thể cần phải điều chỉnh để ngăn ngừa thiếu hoặc thừa thứ phát gắn với chế độ ăn được chỉ định từ đầu.

Sau đây là ba ví dụ về liệu pháp tiết chế và cách thực hiện.

Ví dụ 1.

I. Chẩn đoán: Béo phì và tăng huyết áp

II. Chỉ định của thầy thuốc: Chế độ ăn 1200 Kcal, 2gNa, nhiều kali

III. Trả lời của nhà tiết chế: chế độ ăn nhiều kali (> 5,8g, 150meq) khó thực hiện nếu hạn chế calo. Có thể cần bổ sung kali

	Năng lượng Kcal(*)	Na Mg(*)	K Mg(*)
2 Cốc sữa, khử kem	180	240	710
6 aoxơ thịt, nạc	330	150	780
4 suất bánh mì	280	800	180
4 suất rau	100	40	1440
3 suất trái cây	120	0	1.140
4 suất margarin, dầu	180	200	40
	1190	1430	4290
		(62meq)	(110meq)

(*) Các trị số được xem là thành phần dinh dưỡng trung bình của một nhóm thực phẩm.

Phân tích dinh dưỡng: Không thiếu hoặc thừa các chất dinh dưỡng thiết yếu.

Ví dụ 2

I. Chẩn đoán

A. Xơ gan

1. Hôn mê gan

2. Cổ trướng

B. Viêm tụy mạn tính

C. Suy dinh dưỡng

II. Chỉ định của thầy thuốc: chế độ ăn 40g protein, ít nitơ ammonia, 1g Na, ít chất béo nhưng tăng calo.

III. Trả lời của nhà tiết chế: khó thực hiện chế độ tăng calo (> 2500 Kcalo) nếu protein và các acid béo chuỗi dài chỉ cung cấp có 610 Kcal. Vậy cần cho các triglycerid chuỗi trung bình và các thức ăn chứa nhiều sucroza để tăng khẩu phần calo.

	Protein g(*)	Na mg(*)	Chất béo g(*)	Năng lượng Kcal(*)
1/2 cốc sữa, toàn phần	4	60	4	75
3 aoxơ thịt hoặc trứng	21	75	15	220
4 khẩu phần bánh mì/ngũ cốc	8	800	0	280
10 suất trái cây	0	0	0	400
5 suất tráng miệng có it protein	0	0	10	460
4 suất margarin nhạt	0	0	20	180
18 suất đầu mayone chuối trung bình	0	0	90	810
4 suất rau	8	40	0	100
	41	975 (42 meq)	139	2525

(*) Các trị số được xem là thành phần dinh dưỡng trung bình của một nhóm thực phẩm.

Phân tích dinh dưỡng: chế độ ăn này thiếu calci, thiamin riboflavin và niacin nên cần được bổ sung.

Ví dụ 3

I. Chẩn đoán: cùng bệnh nhân như trong ví dụ 2, có kèm thêm một vấn đề thứ tư: chán ăn

II Chỉ định của thầy thuốc: chế độ ăn nhỏi qua ống thông gồm 40 g protein, 1 gNa, ít chất béo.

III Thực hiện: công thức điều chỉnh

	Protein g	Na mg	Chất béo g	Năng lượng Kcal
750^{ml}, đẳng năng lượng	25	390	33	790
18g Casec	15	27	0	60
360 ml Polycoza	0	220	0	720
105 ml đầu chuối trung bình	0	0	105	945
250 ml nước				
1500ml	40	637	138	2515

Phân tích dinh dưỡng: chế độ ăn này cần được bổ sung các vitamin A, D và B6, và acid folic, iodua, sắt và kẽm.

ĐÁNH GIÁ SỰ ĐÁP ỨNG CỦA TIẾT CHẾ

Dánh giá sự đáp ứng và lượng giá hiệu quả là các bước sau chót trong việc áp dụng liệu pháp chế độ ăn thành công. Khi một thực đơn được đưa ra cho một người bệnh nội trú thì nhà dinh dưỡng có thể ước lượng khẩu phần hàng ngày về protein carbonhydrat, chất béo và kilocalo. Một số chất dinh dưỡng có thể được giám sát bằng cách phân tích máu hoặc nước tiểu; chẳng hạn, việc đáp ứng với một chế độ ăn nhạt có thể xác định bằng định lượng natri nước tiểu. Việc ghi nhật ký khẩu phần thực phẩm của một bệnh nhân ngoại trú là điều hữu ích trong việc đánh giá sự thực hiện tại nhà. Các triệu chứng và dấu hiệu được cải thiện của bệnh cũng là những chỉ dẫn tính hiệu quả của liệu pháp tiết chế.

Bảng 74-4- Ví dụ các bệnh được hưởng lợi nếu tiết chế thích hợp

Biểu hiện lâm sàng	Liệu pháp tiết chế khuyến nghị	Bàn luận
CÁC BỆNH DẠ DÀY - RUỘT		
Nuốt khó	Nghiền, lỏng	
Viêm thực quản trào ngược	Thức ăn dịu, nhiều bữa	
Loét dạ dày	Nhiều bữa nhỏ	
Ngắn ruột sau cắt dạ dày	Ăn nhiều bữa nhỏ, ít cacbohydrat	
Kém hấp thu chất béo	Bổ sung chất béo chuỗi trung bình	Bổ sung Mg và vitamin A, D, E, K
Bệnh ỉa chảy mỡ	Không có gluten	
Không dung nạp lactoza	Không có lastoza	Bổ sung Ca
CÁC BỆNH GAN		
Bệnh gan do rượu		
Viêm gan do rượu	Giàu protein, giàu Kalo	Bổ sung đa sinh tố và acid folic
Xơ gan	Giàu calo, giàu protein	Bổ sung đa sinh tố và acid folic
Hôn mê gan	Ít protein, ít ni tơ amonia	
Cổ trướng	Ít natri, nhiều calo, nhiều protein	
BỆNH THẬN		
Suy thận cấp, và mạn tính	Giảm protein phospho, natri	Bổ sung 1,25 - $(OH)_2D_3$ và Ca
Hội chứng thận hư	Ít natri	
Loạn dưỡng xương do bệnh thận	Ít phospho	Bổ sung $1,25(OH)_3D_3$ và Ca.
Tiêu kiệt kali	Nhiều kali	
Sỏi thận calci	Ít calci, không có oxalat	
BỆNH TIM MẠCH		
Tăng lipid-huyết		
Typ I	Ít mỡ	Không uống rượu
Typ IIa	Ít cholesterol, ít mỡ no, tăng mỡ không no	
Typ IIab, III	Hạn chế đường, ít cholesterol, ít mỡ no	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Typ IV	Hạn chế đường, ít mỡ no, ít cholesterol	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Typ V	Ít mỡ, ít cholesterol	Không uống rượu, đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Cao huyết áp	Ăn nhạt	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Suy tim xung huyết	Ăn nhạt	
BỆNH PHỔI		
Bệnh sarcoid	Ít calci	Nếu người bệnh tăng calci-máu
CÁC RỐI LOẠN NỘI TIẾT CHUYỂN HÓA		
Đái tháo đường	Kiểm sóat calo, cacbohydrat, chất béo	Duy trì thể trọng lý tưởng
Hạ đường huyết phản ứng	Nhiều bữa nhỏ nhiều protein, ít cacbohydrat	
Béo phì	Ít calo	Bổ sung vitamin D
Loãng xương	Tăng calci	
Bệnh gut, sỏi uric	ít purin	
Thận hư do đái nhạt	ít natri, kiểm soát protein	
Giảm năng cận giáp	Tăng calci	Bổ sung $1,25\ (OH)_2, D_3$
Cường năng tuyến cận giáp	Ít can xi	
Liệu pháp steroid	Ít natri, nhiều protein	
CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN		
Tăng galoctoza-máu	Không có galactoza	
Thiếu hụt men Sucroza-maltoza	Ít sucroza	
Phenylketon-niệu	Ít phenyladanin, Bổ sung tyzosin	
Bệnh nước tiểu có đường tháp	Ít leucin, soleucin, valin	Thiamin nếu có đáp ứng
Homocystin-niệu	Ít methionin, ít cystin	Pridoxin nếu đáp ứng
Hội chứng thượng thận sinh dục	Nhiều natri	Biotin, nếu đáp ứng
	Ít protein	
Tăng acid propionic	Ít protein	
Tăng acid methylmalonic		Vitmin B12, nếu đáp ứng
Còi xương giảm phosphat-máu		Bổ sung P
Rối loạn chu trình urê	Ít protein	$1,25\ (OH_2), D_2$

** 1,25 $(OH)_2D_3$ = 1,25 dihydroxycholecalciferol*

75. DINH DƯỠNG ĐƯỜNG TIÊM TRUYỀN

Hỗ trợ dinh dưỡng được chỉ định nếu một thời gian dài đáng kể thức ăn qua đường miệng không thể tiêu hóa, hấp thụ hoặc dung nạp được. Nên cố gắng hỗ trợ dinh dưỡng theo đường ruột (xem chương 74), nếu có thể được. Tuy vậy, nếu người bệnh không thể ăn được, không hấp thụ một cách hữu hiệu một chế độ ăn bằng đường miệng, hoặc gầy sút dần vì ăn đường miệng, thì có chỉ định nuôi dưỡng ngoài đường ruột một phần hoặc toàn phần cho đến khi người bệnh có thể ăn và hấp thụ bằng đường miệng được.

CÁC CHỈ ĐỊNH NUÔI DƯỠNG HOÀN TOÀN NGOÀI ĐƯỜNG RUỘT (TPN)*

Nuôi dưỡng hoàn toàn ngoài đường ruột được chỉ định trong các tình huống sau đây:

1. Người bệnh không có khả năng ăn và hấp thụ bình thường

Mức độ xuất hiện thiếu dinh dưỡng được dựa trên một số các yếu tố bao gồm tiền sử ăn uống trước đây và bệnh đang tồn tại. Chẩn đoán suy dinh dưỡng là dựa vào bằng chứng hao mòn cơ bắp, giảm albumin-máu, phù, giảm chiều dày dưới da và giảm thể trạng (xem chương 71). Chỉ sút cân không thôi không đủ bằng chứng suy dinh dưỡng vì lý do phù hoặc béo phì trước đây có thể làm lu mờ mức độ tiêu kiệt nitơ thực sự đang tồn tại.

2. Người được nuôi dưỡng tốt nhưng nhất thời không thể ăn được

Phải ước lượng xem thời gian không thể ăn được như vậy sẽ kéo dài bao nhiêu lâu. Nếu thời gian này chắc phải lâu quá 7 đến 10 ngày thì phải tiến hành nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột để tránh gầy mòn và suy dinh dưỡng. Điều này đặc biệt quan trọng nếu nhiễm trùng huyết hoặc chấn thương khiến cảnh tượng lâm sàng thêm rắc rối vì dị hóa và hao mòn các mô tế bào gia tăng.

3. Người mắc bệnh Crohn, rò ruột và viêm tụy Trong các trường hợp này, thức ăn qua đường miệng có thể làm vượng phát các triệu chứng và làm hao phí số lớn calo qua các lỗ rò, do vậy ngăn cản quá trình làm sẹo. Nếu những người bệnh này không được ăn gì mà hoàn toàn chỉ được nuôi ngoài đường ruột, thì họ có thể sớm được cải thiện nhờ làm lành lỗ rò và giảm kích thước các khối u trong khi vẫn giữ được tình trạng dinh dưỡng tốt.

4. Những người hôn mê kéo dài nên không thể cho ăn qua ống thông được.

5. Để hỗ trợ dinh dưỡng cho những người bệnh tăng dị hóa đáng kể hoặc mất đáng kể protein, như chấn thương hoặc bỏng nặng thậm chí vẫn có thể ăn được chút ít.

6.Để hỗ trợ dinh dưỡng trong khi dùng liệu pháp chữa bệnh ác tính, đặc biệt nếu suy dinh dưỡng là do ăn kém chứ không phải do sự tăng trưởng u không thể kiểm soát được. Liệu pháp tia xạ và các biến chứng của liệu pháp tia xạ là đặc biệt dễ gây chán ăn và viêm niêm mạc có thể hạn chế việc ăn bằng đường miệng. Thực hiện TPN trước và cùng lúc với hóa trị liệu để cải thiện được tình trạng dinh dưỡng cho những bệnh nhân này.

7. Đôi khi cho những bệnh nhân suy dinh dưỡng, cũng như cho những bệnh nhân chắc sẽ tiến hành phẫu thuật.

CÁC NHU CẦU DINH DƯỠNG TRONG KHI TIẾN HÀNH TPN

Nhu cầu năng lượng và dịch Phương trình Harris-Benedict là một chỉ dẫn tốt nhất cho các nhu cầu năng lượng toàn phần

Đối với đàn ông:

Năng lượng (Kcal/24giờ) = 66,473 + 13,7516 x thể trọng (kg) + 5,0033 x chiều cao (cm) - 6,7550 x tuổi (năm)

Đối với phụ nữ:

Năng lượng (Kcal/24giờ) = 655,0955 + 9,5634 x thể trọng (kg) + 1,8496 x chiều cao (cm) - 4,6756 x tuổi (năm)

Nói chung, nhu cầu để duy trì thể trọng ở người bệnh không sốt là nhu cầu đặt ra theo các phương trình nói trên. Để tăng thể trọng cần tăng thêm 30 % calo. Tương tự, ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết, các nhu cầu năng lượng cơ bản phải gia tăng 30 %. Theo nguyên tắc chung, 32 Kcal/kg/ngày là đủ để duy trì thể trọng, và 40 Kcal/kg/ngày là đủ để duy trì ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết hoặc để tăng trọng lượng. Ở người bỏng, nếu diện tích bỏng quá

(*) *TPN: Total Parenteral Nutrition*

Bảng 74-4- Ví dụ các bệnh được hưởng lợi nếu tiết chế thích hợp

Biểu hiện lâm sàng	Liệu pháp tiết chế khuyến nghị	Bàn luận
CÁC BỆNH DẠ DÀY - RUỘT		
Nuốt khó	Nghiền, lỏng	
Viêm thực quản trào ngược	Thức ăn dịu, nhiều bữa	
Loét dạ dày	Nhiều bữa nhỏ	
Ngắn ruột sau cắt dạ dày	Ăn nhiều bữa nhỏ, ít cacbohydrat	
Kém hấp thu chất béo	Bổ sung chất béo chuỗi trung bình	Bổ sung Mg và vitamin A, D, E, K
Bệnh ỉa chảy mỡ	Không có gluten	
Không dung nạp lactoza	Không có lastoza	Bổ sung Ca
CÁC BỆNH GAN		
Bệnh gan do rượu		
Viêm gan do rượu	Giàu protein, giàu Kalo	Bổ sung đa sinh tố và acid folic
Xơ gan	Giàu calo, giàu protein	Bổ sung đa sinh tố và acid folic
Hôn mê gan	Ít protein, ít ni tơ amonia	
Cổ trướng	Ít natri, nhiều calo, nhiều protein	
BỆNH THẬN		
Suy thận cấp, và mạn tính	Giảm protein phospho, natri	Bổ sung 1,25 - $(OH)_2D_3$ và Ca
Hội chứng thận hư	Ít natri	
Loạn dưỡng xương do bệnh thận	Ít phospho	Bổ sung $1,25(OH)_3D_3$ và Ca.
Tiêu kiệt kali	Nhiều kali	
Sỏi thận calci	Ít calci, không có oxalat	
BỆNH TIM MẠCH		
Tăng lipid-huyết		
Typ I	Ít mỡ	Không uống rượu
Typ IIa	Ít cholesterol, ít mỡ no, tăng mỡ không no	
Typ IIab, III	Hạn chế đường, ít cholesterol, ít mỡ no	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Typ IV	Hạn chế đường, ít mỡ no, ít cholesterol	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Typ V	Ít mỡ, ít cholesterol	Không uống rượu, đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Cao huyết áp	Ăn nhạt	Đạt và duy trì thể trọng lý tưởng
Suy tim xung huyết	Ăn nhạt	
BỆNH PHỔI		
Bệnh sarcoid	Ít calci	Nếu người bệnh tăng calci-máu
CÁC RỐI LOẠN NỘI TIẾT CHUYỂN HÓA		
Đái tháo đường	Kiểm soát calo, cacbohydrat, chất béo	Duy trì thể trọng lý tưởng
Hạ đường huyết phản ứng	Nhiều bữa nhỏ nhiều protein, ít cacbohydrat	
Béo phì	Ít calo	Bổ sung vitamin D
Loãng xương	Tăng calci	
Bệnh gut, sỏi uric	ít purin	
Thận hư do đái nhạt	ít natri, kiểm soát protein	
Giảm năng cận giáp	Tăng calci	Bổ sung $1,25\ (OH)_2$, D_3
Cường năng tuyến cận giáp	Ít can xi	
Liệu pháp steroid	Ít natri, nhiều protein	
CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN		
Tăng galoctoza-máu	Không có galactoza	
Thiếu hụt men Sucroza-maltoza	Ít sucroza	
Phenylketon-niệu	Ít phenyladanin,	
Bệnh nước tiểu có đường tháp	Bổ sung tyzosin Ít leucin, soleucin, valin	Thiamin nếu có đáp ứng
Homocystin-niệu	Ít methionin, ít cystin	Pridoxin nếu đáp ứng
Hội chứng thượng thận sinh dục	Nhiều natri	Biotin, nếu đáp ứng
	Ít protein	
Tăng acid propionic	Ít protein	
Tăng acid methylmalonic		Vitmin B12, nếu đáp ứng
Còi xương giảm phosphat-máu		Bổ sung P
Rối loạn chu trình urê	Ít protein	$1,25\ (OH_2)$, D_2

* *1,25 $(OH)_2D_3$ = 1,25 dihydroxycholecalciferol*

40 % diện tích bề mặt thì nhu cầu calo có thể tăng tới 100 %.

Dịch truyền cơ bản phải là khoảng 1 đến 1,2 ml/Kcal. Phải thêm vào đó một thể tích tương đương với các thể tích mất đi do ỉa chảy, dịch hoạt dạ dày và dịch thoát qua lỗ rò. Ở người bệnh đái ít, phải đưa vào một lượng dịch cơ bản là 750 đến 1000 ml cộng một thể tích tương đương với nước tiểu và các thể tích mất đi khác. Ở người bệnh suy tim, phải truyền chừng 40ml/kg miễn là lượng natri đưa vào phải giới hạn ở mức giữa 20 và 40 meq/ngày.

Các nhu cầu acidamin Sự hoạt động hữu hiệu của cơ thể đòi hỏi phải suy trì tính toàn vẹn của hệ cơ xương và các nội tạng, đồng thời phải giữ vững các nồng độ chuẩn các enzym, hormon, và các protein huyết tương. Hết thảy các yếu tố trên đều tùy thuộc quá trình tổng hợp mới protein để đáp ứng các nhu cầu tái tạo bình thường; tổng hợp protein đến lượt nó đòi hỏi phải có sẵn các acid amin. Một mục tiêu quan trọng của TPN là phải cung ứng đủ các acid amin cho quá trình tổng hợp protein. Mặc dầu nhu cầu này thùy thuộc nhiều yếu tố, song cân bằng nitơ và tổng hợp protein (kể cả việc tạo thành albumin) phải tỉ lệ với lượng acid amin cho một kilo thể trọng trong một ngày. Ngoài ra, như đã ghi nhận ở trên, chấn thương nặng, nhiễm khuẩn huyết, và bỏng đều làm mất thêm nitơ, buộc phải tiêm truyền thêm nhiều hơn acid amin. Mô hình các acid amin tiêm truyền là một điều quan trọng là vì các hỗn hợp không cân bằng sẽ không giúp được gì cho tổng hợp protein. Cho thêm vào các hỗn dịch acid amin các acid amin có nhánh ngang và/hoặc các ceto-acid mạch thẳng có thể giúp cho quá trình tổng hợp protein ở những người bệnh nhiễm khuẩn huyết.

Nếu các acid amin là nguồn năng lượng độc nhất thì nhu cầu này phải lớn hơn so với trường hợp một số nhu cầu calo được đáp ứng bởi chất béo hoặc cacbohydrat.

Trong trường hợp nhịn ăn thông thường, thì truyền 100g glucoza trong một ngày sẽ làm giảm lượng nitơ mất đi qua nước tiểu song không tạo được cân bằng nitơ dương tính. Chỉ tiêm truyền acid amin không thôi cũng làm giảm rõ rệt thiếu hụt nitơ, và nếu tiêm truyền nhiều hơn (xấp xỉ 2g/kg/ngày), có thể tạo ra một cân bằng nitơ dương tính nhẹ. Tuy vậy, các acid amin được sử dụng hữu hiệu hơn nếu được tiêm truyền cùng với *năng lượng không phải protein đủ để đáp ứng các nhu cầu calo.* Có thể đạt được cân bằng nitơ dương trong phần lớn các bệnh nhân thừa dinh dưỡng (không mất thêm vì các lí do bất thường) bằng cách tiêm truyền 0,5 đến 1g acid amin cho 1 kilogam thể trọng lý thường trong 1 ngày, đồng thời với các calo tối ưu không do nguồn gốc protein. Những trường hợp mất protein bất thường, như trong các chất xuất triết có nhiều protein, hoặc các dịch phần trên ống tiêu hóa chứa nhiều chất chế tiết của tụy, thì nhu cầu phải tăng chừng 1,5 đến 2,0g cho 1kg/ngày. Nếu năng lượng đưa vào không do nguồn protein gia tăng thì sự ứ đọng nitơ sẽ gia tăng bất luận lượng acid amin đưa vào là bao nhiêu. Hiệu quả tiết kiệm protein của cacbohydrad và chất béo thể hiện rõ nhất nếu lượng đưa vào gia tăng từ không tới một mức tương đương với chuyển hóa cơ bản song cũng thấy ở mức thấp hơn trừ phi lượng đưa vào đạt xấp xỉ 55 tới 60 kcal/kg thể trọng lý tưởng. Ngoài điểm này lượng calo bổ sung ở người lớn không cải thiện đáng kể sự ứ đọng nitơ.

Quan hệ giữa ứ đọng với nguồn năng lượng không do protein

Cả cacbohydrad lẫn chất lipid đều có thể được tiêm truyền cùng với các acid amin để cung ứng năng lượng không do protein đủ đáp ứng các nhu cầu chuyển hóa. Có hai typ cơ chất có hiệu quả ngang nhau ở người bệnh suy dinh dưỡng và người bệnh nhiễm khuẩn huyết sau một giai đoạn đầu 3 - 4 ngày thích nghi với nguồn năng lượng. Do vậy, việc lựa chọn nguồn năng lượng không do protein tùy thuộc các yếu tố khác hiệu quả của nó đối với ứ đọng nitơ.

Yếu tố đầu tiên có tầm quan trọng trong việc lựa chọn nguồn năng lượng không do protein là áp lực thẩm thấu. Các dung dịch glucoza đậm đặc mang tính tăng thẩm thấu và gây nghẽn mạch nếu tiêm truyền qua các tĩnh mạch ngoại vi. Do vậy, chế độ TPN dùng glucoza là nguồn năng lượng hàng đầu đòi hỏi phải đặt ống thông trong tĩnh mạch chủ, nơi lưu lượng máu sẽ pha loãng nhanh dung dịch ưu trương. Yếu tố thứ hai là mức chuyển hóa của người bệnh. Glucoza cần có insulin để sử dụng nên các dung dịch glucoza ưu trương không phải là lý thường cho người bệnh đái tháo đường: Ở những người bệnh này, các dung dịch tiêm truyền lipid sẽ tránh được hoặc làm giảm nhu cầu insulin bổ sung hoặc nhu cầu thường xuyên phải giám sát nồng độ đường trong máu. Ngược lại, các nhũ tương

Ariglyxerid có thể không được dùng trong các trạng thái tăng lipoprotein-máu. Một yếu tố phải cứu xét là dùng dung dịch glucoza tiêm truyền là nguồn năng lượng duy nhất sẽ làm tăng mức chuyển hóa và tăng sản xuất carbon dioxyt và do vậy có thể làm tăng nhu cầu thông khí. Ở những người bệnh này, cho một nửa lượng calo không do protein dưới dạng chất béo sẽ giảm bài xuất carbon dioxyt.

Các hỗn hợp glucoza tiêm truyền gồm dung dịch dextroza 25 %, acid amin 2 %, các vitamin và các muối khoáng. Các nhũ tương lipid là những hỗn hợp triglycerid, phospholipid (được xem là một tác nhân tạo thành nhũ tương), và glyxerol (cho thêm để duy trì tính đẳng trương).Lipid có thể được tiêm truyền cùng lúc với các hỗn hợp acid amin - dextroza dùng một nối hình chữ Y và có thể cung ứng 50 tới 80 % calo không do protein. Các dung dịch tổ hợp các chất dinh dưỡng này đôi khi được cấp phát trong một chiếc túi duy nhất và được ổn định tới 4 ngày nếu để trong tủ lạnh. Các dung dịch này có thể được truyền qua tĩnh mạch ngoại vi mà không sợ gây nghẽn mạch. Không cần tới insulin để chuyển hóa chất béo. Thực vậy, nồng độ insulin vẫn ở mức thấp và nồng độ các acid béo tự do và các thể ceton vẫn ở mức cao nếu lipid là nguồn năng lượng chính không do protein. Việc tiêm truyền lipid cũng có thể ngừng đột ngột mà không có nguy cơ hạ đường - máu là vì nồng độ albumin không cao. Đây là một phương diện quan trọng đối với những người đang ốm nguy kịch cần thay đổi liệu pháp nhiều lần và không dự kiến trước, nhất là khi có thể tiến hành giải phẫu một cách chóng vánh. Sau cùng, các dung dịch lipid tiêm truyền đáp ứng các nhu cầu acid béo thiết yếu; lượng acid limoleic được cung cấp đủ nếu hàng ngày tiêm truyền được 500 ml dung dịch nhũ tương triglycerid có bán trên thị trường (Intralipid). Trong khi thiếu hụt acid béo thiết yếu thường ít xảy ra ở người lớn thì thiếu hụt lipid lại có thể xảy ra khoảng một tuần tiến hành TPN và làm rối loạn chức năng gan và gây ban ngoài da.

Bảng 75.1. Lượng vitamin đưa vào và các nồng độ vitamin trong máu hoặc huyết tương ở 6 bệnh nhân thực hiện TPN dài ngày

	Lượng đưa vào* gồm				Nồng độ vitamin huyết tương/máu	
VITAMIN	Đa sinh tố truyền vào trong 5mL	Vit.hòa tan trong nước + Vit C trong 10mL	Kết quả đưa vào hàng ngày trung bình	Nhu cầu khuyến nghị hàng ngày (uống)	Nồng độ trung bình thấy trong 6 bệnh nhân	Trung bình chuẩn
A	5000 đvqt		2500 đvqt	5000đvqt	41,6	25 - 70 μg/dL
D	500đvqt		250đvqt	400đvqt	34,4	28 - 42 ng/mL
E	5mg		27,5mg+	30mg	0,65	0,8 - 1,2ng/lL
B1	22mg	10mg	16,0mg	1,5mg	226	10 - 64 ng/mL
B2	5mg	10mg	7,5mg	2,0mg		
Niacinamid	50mg	250mg	150mg	20,0mg	16	3 - 6 μg/mL
Pantothenat	12mg	45mg	28mg	10,0	689	150 - 400ng/mL
Pyridoxin	6mg	5mg	5,5mg	2,5mg	40	30 - 80 ng/mL
Axid ascobic	500mg	500mg	500mg	75mg	2,0	0,4 - 1 mg/mL
Axid folic		5mg	2,5mg	0,15mg	48	4 - 20 ng/dL
B12		25μg	12,5μg	1,0μg	872	100 - 900 pg/mL
Biotin				300μg 63	200 - 500 pg/mL	

(*) Cho cách nhật

+ Trung bình cho 27,5mg Vitamin E mỗi ngày, sẽ cung ứng 25mg trong 500mL dịch truyền,/ngày

Nguồn: Theo KN Jeejeebhog, Ann. Coll. Physicians Sung Can 9:287, 1976.

Cũng có thể thực hiện TPN với tỉ số calo glucoza và lipid là 1 : 1 (calo : calo). Nồng độ cơ chất và các hormon trong máu sau tiêm truyền một hỗn hợp như vậy thấy tương tự như trong trạng thái sau bữa ăn.

Các khuyến nghị về nguồn (typ) năng lượng không do protein

Các chế độ không có lipid chỉ được đặt ra cho những người bệnh tăng dưỡng trấp vì thể trong máu. Những người bệnh khác phải nhận được lipid như một phần của chế độ TPN. Chế độ tiêm truyền 80 % lipid có thể cho qua tĩnh mạch ngoại vi, giảm thiểu được mối đe dọa nhiễm khuẩn máu do ống thông và các biến chứng khác liên quanvới ống thông. Tuy vậy, các tác giả khuyên nên dùng dung dịch glucoza : lipid là 1 : 1 (calo : calo) truyền theo đường tĩnh mạch trung tâm.

Chế độ này y hệt một chế độ ăn bình thường và không làm tăng cả insulin lẫn đường máu, do vậy hầu như loại trừ nhu cầu cho thêm insulin.

Bảng 75.2. Lượng điện giải được khuyến nghị đưa vào hàng ngày (mmol)

	Na	K	Ca	Mg	P
Cơ bản (*)	100 - 120	80 - 100	7,5 - 10	10 - 12	12 - 16
Suy tim	20 - 50	80 - 100	10 - 15	10 - 12	12 - 16
Suy thận	20	+	+	+	+

(*) Ngoài lượng cơ bản này, phải cho thêm lượng Na, K, Cl và HCO3 để đáp ứng lượng mất đi qua lỗ rò, dẫn lưu qua ống thông mũi - dạ dày, ỉa chảy, lý do khác.

+ Các ion này được bổ sung nếu cần, dựa trên cơ sở kết quả định lượng ban đầu và tiếp theo các nồng độ của chúng trong máu tuần hoàn và trạng thái lâm sàng của người bệnh.

Các nhu cầu khác

VITAMIN Các nhu cầu vitamin được trình bày trong bảng 75.1. Lượng các vitamin đủ đáp ứng các nhu cầu này phải cho thêm vào dung dịch cơ bản nuôi ngoài đường tiêu hóa . Không được cho quá thừa các vitamin tan trong chất béo, đặc biệt vitamin A và D, vì nguy cơ tăng calci - máu và các tác dụng độc hại khác (xem chương 76). Phối hợp 5mL đa sinh tố tiêm truyền (MVI: Multi Vitamin Infusion) với 10mL vitamin tan trong nước cộng vitamin C, dùng luân phiên, sẽ đáp ứng được các nhu cầu vitamin A và D và phần lớn các vitamin tan trong nước. Các dung dịch này phải được bổ sung bằng vitamin K (5mg) và . Acid amin B12 (200 μg) ngay từ đầu và sau đó 3 tuần một lần. Folat (5mg) được cho hàng tuần. Thiếu hụt biotin có thể xảy ra ở trẻ còn bú khi thực hiện TPN, biểu hiện bằng nhiễm toan, nổi ban và rụng tóc.

CÁC DIỆN GIẢI Các điện giải là một hợp phần thiết yếu của chế độ nuôi ngoài đường ruột. kali, magie và phospho là các điện giải cần thiết cho việc tích lũy nitơ và tạo thành các mô tế bào; natri và clorua là cần để duy trì tính thẩm thấu và cân bằng toan-kiềm. Calci cần để ngăn ngừa quá trình khử khoáng hóa của xương. Nhu cầu trung bình được khuyến nghị được trình bày trong bảng 75.2.

CÁC YẾU TỐ VI LƯỢNG Các nhân tố vi lượng, đặc biệt là kẽm, đồng và crôm cần được bổ sung nếu TPN kéo dài 1 đến 2 tuần.

Kẽm đóng vai trò mấu chốt trong quá trình lành vết thương, bảo vệ chống lại nhiễm trùng và được xem là một đồng yếu tố đối với nhiều enzym. Không có nó sẽ xuất hiện mất vị giác, rụng tóc, mù đêm, và ban ngoài da. Ban ngoài da thường đi kèm nhiễm trùng nông do tụ cầu và nấm và chỉ đáp ứng với điều trị bằng kẽm mà thôi. Thiếu hụt kẽm còn làm cản trở tính tăng mẫn cảm chậm. Nếu không mất đi quá nhiều qua đường ruột thì mỗi ngày cho 3mg kẽm là đủ đáp ứng các nhu cầu.

Với mỗi lít dịch ruột mất đi qua lỗ rò, do hụt hoặc ỉa lỏng, ở người bệnh bị cắt bỏ quá rộng ruột non thì phải cho thêm 12mg. Nếu ruột non còn nguyên vẹn mà kẽm mất nhiều hơn thì cần tới 17 mg kẽm

cho một lít dịch ruột mất đi mỗi ngày.

Thiếu hụt *đồng* gây thiếu máu và giảm bạch cầu trung tính.

Nhu cầu hàng ngày được ước lượng chừng 0,3 đến 0,5mg và phải cho nhiều hơn đối với những người mất nhiều dịch dạ dày - ruột không cung cấp đồng cho những người bệnh có vàng da tắc ruột.

Thiếu hụt *crôm* thường gây ra không dung nạp glucoza và bệnh dây thần kinh. Nhu cầu crôm là chừng 20 μg một ngày. Nhu cầu *mangan* là chừng 0,8mg mỗi ngày, và cũng không được cho nếu có vàng da tắc ruột. Thiếu hụt *selen* thấy gây ra bệnh cơ tim xung huyết và có thể cả bệnh cơ nữa. Nhu cầu *selen* có thể nhiều hơn 10 μg một chút mỗi ngày.

CÁC ĐƯỜNG TIÊM TRUYỀN

Qua ống thông tĩnh mạch trung tâm Con đường này cho phép tiêm truyền các dịch bất kể độ thẩm thấu ra sao và làm giảm thiểu nhu cầu chọc tĩnh mạch nhiều lần. Tuy vậy, có một nguy cơ gây nhiễm khuẩn huyết và nghẽn mạch nếu ống thông không đặt đúng vị trí và không theo dõi trong khi điều trị.

Các nguyên tắc cơ bản của việc đặt và giữ gìn ống thông là như sau:

1. Ống thông phải được đặt và thao tác với kỹ thuật vô khuẩn. Phải đeo khẩu trang và mang găng tay.

2. Phải chụp rơnghen kiểm tra đúng vị trí ống thông trong tĩnh mạch chủ trên trước khi bắt đầu TPN với dung dịch ưu trương. Nếu đầu ống thông không nằm trong tĩnh mạch trung tâm (ví dụ tĩnh mạch cảnh trong) thì có thể xảy ra nghẽn mạch.

3. Phải luồn ống thông qua nơi chọc một tĩnh mạch trung tâm lớn chứ không qua một tĩnh mạch ngoại vi.

4. Không được dùng ống thông này để lấy máu hoặc đo áp lực tĩnh mạch trung tâm.

5. Da nơi chọc kim phải lau sạch hàng tuần bằng một thuốc khử trùng, bôi một dung dịch povidon-iodua, và băng kín. Nếu dùng một chất dẻo trong để băng vì nơi đặt ống thông sau đó dễ được kiểm tra xem có nhiễm trùng, thuốc trào ra ngoài hay chảy máu không.

6. Các ống thông bằng cao su tráng silicon và tẩm bari (ví dụ Silastic) không gây sang chấn các tĩnh mạch trung tâm và chắc là ít bị cục fibrin bọc xung quanh.

Tiêm truyền qua đường tĩnh mạch ngoại vi Con đường này an toàn và không chắc là nguồn gây các biến chứng nhiễm khuẩn huyết hay nghẽn mạch.

Tuy vậy các dung dịch tiêm truyền phải là dung dịch đẳng trương hoặc chỉ ưu trương nhẹ. Để đạt những điều kiện này, năng lượng không do protein phải được cấp chủ yếu dưới dạng lipid.

CÁC PHÁC ĐỒ TIÊU BIỂU TIẾN HÀNH HOÀN TOÀN NGOÀI ĐƯỜNG RUỘT

Các phác đồ mẫu trong bảng 75.3 được thiết kế cho một người 60 tuổi, nhằm tiến hành suốt 24giờ, và cung ứng 1g acid amin và 40 calo không do protein cho một kilogam thể trọng. Có thể thay đổi theo tỷ lệ cho những người lớn hơn hoặc nhỏ hơn. Năng lượng không do protein được cung ứng hoặc dưới dạng (1) glucoza; (2) 50 phần trăm glucoza và 50 % lipid hoặc (3) 85 % lipid và 15 % glucoza. Cách sau cùng thích hợp với việc truyền tĩnh mạch ngoại vi. Các chất liệu tiêm truyền phải được chuẩn bị cẩn thận. Trong phần lớn các trung tâm các chế phẩm này chỉ do các dược sĩ được huấn luyện đặc biệt pha chế mà thôi.

Dinh dưỡng ngoài đường ruột tại nhà

Dinh dưỡng ngoài đường ruột tại nhà đã cách mạng đối với cuộc sống của những người mà lẽ ra cần nằm viện lâu để được hỗ trợ dinh dưỡng dài hạn. Một ống thông bằng cao su có tráng silicon được đặt trong tĩnh mạch chủ trên qua tĩnh mạch dưới đòn hoặc tĩnh mạch cảnh và đưa ra ngoài qua một đường ngầm dưới da. Các ống thông này có thể để lưu hàng năm không cần thay. Người bệnh nhận được sự cung cấp định kỳ các chất dinh dưỡng đóng gói trước để tiêm truyền. Các chất dinh dưỡng được tiêm truyền trong khi ngủ. Một chiếc bao hơi đặt chung quanh các túi chất dẻo chứa dung dịch tiêm truyền đã đóng gói sẵn là một thiết bị an toàn, không đắt tiền, và đỡ cồng kềnh hơn các hệ thống điện cơ học. Thiết bị này được tháo ra sau khi tiêm truyền qua đêm, và ống thông được đậy lại và bơm đầy một dung dịch có heparin. Lúc này, người bệnh được tự do hoạt động bình thường trong ngày.

Bảng 75.3. Phác đồ tiêu biểu TPN hàng ngày

Các dung dịch hợp phần	Chế độ [a] 100% dextroza	Chế độ 50% dextroza-50% lipid (a)	Chế độ [a] 15% dextroza-85% lipid
Acid amin 2,1%-dextroza 25%, mL	3000	-	-
Acid amin 4,2%-dextroza 25%, mL	-	1500	-
Acid amin 5%-dextroza 12,5%, mL	-	-	1500
Lipid 10% (c, d), mL	-	1000	1500
Hỗn hợp điện giải [c], mL	60	60	60
Hỗn hợp các nhân tố vi lượng [f], mL	5	5	5
Các vitamin [g], mL	10	10	10
Thể tích toàn phần, mL	3075	2575	3075
Các điện giải toàn phần [h]			
Na^+, meq	125	125	132,5
K^+, meq	81	80	87
Ca^{2+}, meq	10	10	10
Mg^{2+}, meq	22	22	16
Cl^-, meq	193	192	148
Ac^-, meq	96	95	112,5
P, meq	582	582	693
Protein toàn phần, g	60	60	75
Calo toàn phần không do protein, Kcal	2550	2375	2286

(a) Tất cả các trị số được xem là lượng 24h. Tỉ lệ % calo toàn phần nguồn gốc dextroza và lipid như đã được ghi nhận.

(b) Có được bằng cách trên các thể tích bằng nhau dung dịch acid amin 10% và dextroza 25% có bán sẵn.

(c) Triglycerid và dextroza - hỗn hợp acid amin truyền chậm qua đường tĩnh mạch trung tâm dùng một bộ nối để liên tục trộn đều.

(d) Intralipid 10% (labô Cutter) hoặc Lipôssym 10% (labô Abbott)

(e) Hỗn hợp chất điện giải chứa 80meq Na^+ 10 meq Ca^{2+}, 16 meq Mg^{2+}, 42 meq K^+ và 148 meq Cl^- trong mỗi 60 ml.

(f) Hỗn hợp các nguyên tố vi lượng chứa trong mỗi ml (1) 0,5 mg/ml nguyên tố đồng dưới dạng như clorua đồng (CuCl2.2H2O) 20mg/ml nguyên tố crôm dưới dạng như nitrat crôm Cr(NO3)3 và 120 mg nguyên tố selen dưới dạng như acid selenic (H2SeO3); (2) 120 mg/ml nguyên tố Iốt dưới dạng như Iodua kali (KI); (3) 5 mg/ml nguyên tố kẽm dưới dạng như sulfat kẽm (ZnSO4.7H2O); và (4) 0,7 mg/ml nguyên tố mangan dưới dạng như clorua mangan (MnCl3.4H2O).

(g) Các vitamin gồm dạng tiêm tĩnh mạch mỗi tuần một lần và soluzim (Upjohn) mỗi tuần 6 lần. Vitamin K được dùng dưới dạng Synkayvite (Roche) 10 mg mỗi tuần.

(h) Các chất điện giải toàn phần được tính theo lượng hỗn hợp acid amin có chứa các chất điện giải. Tổng lượng điện giải thu vào như trong bảng chỉ dẫn thấy đã có khả năng duy trì cân bằng nội môi của người bệnh không bị mất đi theo các chất xuất tiết dạ dày-ruột.

DINH DƯỠNG MỘT PHẦN NGOÀI ĐƯỜNG RUỘT

Điều còn phải bàn là liệu các acid amin có thể thay thế các dung dịch glucoza và điện giải trong việc điều trị người bệnh không thể ăn được trong thời gian ngắn, (cho tới 1 tuần) sau phẫu thuật đột quỵ hoặc mắc các bệnh cấp diễn khác. Trong 7 ngày, một người bệnh có (trung bình) một cân bằng nitơ âm là 100 đến 100g nếu chỉ được truyền dung dịch glucoza không thôi. Nếu cho acid amin ở mức 1g/kg thể trọng cho một ngày thì nitơ mất đi giảm còn 35 đến 45g. Hiệu số này tương đương chừng ba % lượng nitơ toàn phần ở một người đàn ông nặng 60kg. Là vì một thiếu hụt nhỏ như vậy có thể không ảnh hưởng gì đến tiên lượng bệnh (thành phần nitơ sẽ được bù lại nhanh chóng khi người bệnh ăn trở lại) và là vì các dung dịch acid amin đắt tiền nên người ta không khuyên truyền acid amin trong các trường hợp kiêng ăn tới một tuần. Ngoài một tuần, có thể phải nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột.

Ở một số người bệnh tuy có thể ăn được nhưng ăn không đủ cho nhu cầu dinh dưỡng. Trong các trường hợp này, phải ước định lượng ăn được và phần thiếu hụt phải thực hiện bằng biện pháp ngoài ruột. Nếu có vấn đề được đặt ra là liệu người bệnh có thể hấp thụ được bao nhiêu thức ăn (ví dụ sau cắt đoạn ruột hoặc có kèm mổ thông ruột) thì việc quyết định lượng dinh dưỡng ngoài đường ruột phải làm một cách mò mẫm, vào mức tăng trọng lượng hoặc các dấu hiệu lâm sàng khác.

CÁC BIẾN CHỨNG

Biến chứng do kỹ thuật Phần lớn các biến chứng do kỹ thuật là do đặt ống thông tĩnh mạch trung tâm không đúng chỗ. Có thể hạn chế các biến chứng này nếu chỉ giao cho người thạo tay nghề thực hiện kỹ thuật này.

Các biến chứng trong khitiến hành đặt gồm chấn thương phổi và màng phổi gây tràn khí màng phổi và chảy máu màng phổi, tắc mạch do đứt ống thông trong lúc đặt, và chấn thương đám rối cánh tay. Kim dùng định vị tĩnh mạch dưới đòn phải được giữ ở phía trước ngay sau xương đòn. Tắc mạch do ống thông là do khi cố rút nó ra mà kim thì giữ cố định do vậy làm đứt ống thông. Ống thông và kim khi rút ra phải xem là một đơn vị. Nếu chú ý tới hai nguyên tắc đơn giản này thì sẽ giảm thiểu được biến chứng.

Các tai biến kỹ thuật do đặt ống thông không đúng bao gồm tiêm truyền chất dinh dưỡng vào màng phổi và trung thất từ ống thông đặt sai chỗ và huyết khối tĩnh mạch cảnh và tĩnh mạch trung tâm. Các điều này có thể tránh được bằng cách chỉ truyền một lượng nhỏ dung dịch muối cho tới khi kiểm tra X quang thấy ống thông đã nằm trong phần dưới của tĩnh mạch chủ trên. Đặt cao hoặc đặt sai có thể dẫn tới huyết khối tĩnh mạch nếu các dung dịch ưu trương không được hòa loãng bằng dòng chảy nhanh của máu; sự hòa loãng đó xảy ra trong tĩnh mạch chủ trên. Các vấn đề muộn hơn có thể xảy ra do tắc mạch do bọt khí hoặc đông máu trong ống thông Có thể tránh được tắc mạch do bọt khí bằng cách dùng các mối nối Luer-Lok. Nếu xảy ra huyết khối trong ống thông, có thể thông bằng cách bơm urokinaza; hiếm khi cần phải rút bỏ ống thông tắc.

Tai biến nhiễm khuẩn máu Các biến chứng nhiễm khuẩn máu có thể xảy ra vì nơi chích kim ở da và đường luồn ống thông tạo thành một con đường cho vi khuẩn và nấm trực tiếp tới tĩnh mạch trung tâm. Sự hiện diện trên con đường này, một dị vật như ống thông chẳng hạn, tạo điều kiện gây ra biến chứng này. Do vậy, có thể tránh nhiễm khuẩn máu do ống thông bằng cách đặt trong điều kiện vô khuẩn nghiêm ngặt sau khi khử trùng da đúng qui cách và bằng cách thường xuyên làm sạch và bọc ống thông bằng gạc vô khuẩn. Việc đặt ống thông và săn sóc do một kíp chuyên viên có thể làm giảm biến chứng nhiễm khuẩn máu xuống dưới 2 hoặc 3 %. Cần thừa nhận sốt ở một người bệnh đặt ống thông thường *không* do nhiễm khuẩn máu. Do vậy, nơi nào xuất hiện sốt mặc dầu kỹ thuật đặt ống thông được thực hiện tốt, thì người ta khuyên nên ngừng nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột và tiêm truyền các dung dịch điện giải. Thực hiện khám lâm sàng kỹ lưỡng và xem xét bệnh sử để tìm các nguyên nhân khác gây sốt. Tiến hành cấy máu lấy máu ngoại vi và cấy máu trong ống thông tĩnh mạch trung tâm và cấy đờm, mủ vết thương, nước tiểu.

Nếu không tìm thấy nguyên nhân khác gây nhiễm khuẩn huyết và cấy máu dương tính thì rút ống thông và theo dõi sát người bệnh. Nếu chỉ do nhiễm khuẩn ống thông thì sốt sẽ giảm. Có thể đặt một ống thông mới 48 giờ sau khi hết sốt. Sai lầm phổ

biến là cứ cho rằng sốt là do nhiễm khuẩn huyết mà ống thông gây ra rồi ngừng tiến hành TPN đối với một người bệnh đang trở nên suy dinh dưỡng và thậm chí còn dễ bị nhiễm khuẩn huyết nữa.

Biến chứng chuyển hóa Ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết, tăng đường huyết có thể xảy ra do kháng insulin và nồng độ cao các hormon điều hòa đối nghịch như catecholamin và coctisol chẳng hạn. Điều trị bằng cách thay thế glucoza bằng lipid để cung cấp năng lượng và / hoặc thêm insulin. Trong khi tiến hành TPN phải giữ nồng độ glucoza - máu không ở mức dưới 150mg/dL vì có nguy cơ hạ đường máu. Sự xuất hiện tăng đường máu bất ngờ có thể báo trước một đợt sốt do nhiễm khuẩn máu. Ngược lại, hạ đường huyết có thể xảy ra hoặc do ngừng đột ngột tiêm truyền dung dịch glucoza ưu trương hoặc, hiếm hơn, ở một người bệnh đang được tiến hành TPN với insulin mà nhiễm khuẩn huyết được điều trị khỏi.

Tăng ammoni-máu và một cảnh tượng giống bệnh não gan có thể xảy ra ở những người bệnh đã được tiêm truyền một hỗn hợp gồm các acid amin thiết yếu mà có ít hoặc không có arginin. Ở những người bệnh này phải thận trọng chỉ nên tiêm truyền ít nitơ mà thôi.

Tăng triglycerid máu có thể xảy ra nếu nuôi dưỡng quá mức. Cần giảm lượng calo toàn phần và ngừng truyền lipid.

Rối loạn điện giải Quá trình đồng hóa đi kèm sự lấy đi (uptake) kali, magie và phospho từ tế bào. Điều này có thể dẫn tới hạ kali-máu, hạ magie-máu và hạ phosphat-máu. Giảm phosphat máu có thể gây mất định hướng, co giật và hôn mê vì nó làm nồng độ 2, 3 - diphosphoglyxeryl trong hồng cầu (2 - 3, DPG) và làm giảm chuyển giao oxy cho các mô. Các dị thường này không được để xảy ra khi dùng các hỗn hợp được trình bày trong bảng 75-2 và phải được giám sát đúng đắn.

Cân bằng acid-bazơ Chuyển hóa các acid amin cơ bản thành các dạng clorua của chúng dẫn tới việc sản sinh ra các proton và clorua mà nếu *không được đệm - hóa* sẽ làm tích tụ và gây nhiễm toan tăng clo-máu. Vì lý do này, hết thảy mọi hỗn hợp acid amin thông dụng đều có chứa natri acetat. Việc chuyển đổi acetat thành bicarbonat là để làm chất đệm cho các proton do quá trình chuyển hóa các acid amin cơ bản tạo ra. Do vậy, các rối loạn cân bằng acid-bazơ sẽ không xảy ra trừ phi có tình trạng mất bicarbonat từ các nguồn khác, chẳng hạn như ỉa chảy hoặc trừ phi xuất hiện nhiễm toan do acid lactic.

Bệnh gan Tăng nhẹ hoạt độ phosphataza kiềm và aminotransferaza trong huyết thanh là hiện tượng phổ biến (70 đến 90 %) trong khi tiến hành TPN và thường là không đi kèm vàng da. Những biến cố này hay xảy ra ở người bệnh được truyền các dung dịch glucoza - điện giải hoặc những người bệnh nuôi bằng đường miệng cũng như những người bệnh được nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột, gợi ra rằng TPN chỉ là một yếu tố gây ra các biến cố này. Trong một số ít trường hợp (1,5 đến 2 %) vàng da và ứ mật xuất hiện với thương tổn nhẹ tế bào gan; tăng bilirubin-máu là hiện tượng phổ biến ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết. Những rối loạn nhẹ chức năng gan không có hậu quả gì song nhiễm khuẩn huyết phải được điều trị thỏa đáng.

Trong thời gian tiến hành TPN, tình trạng "cặn lắng" tích tụ trong túi mật và có thể gây tắc mật, ở một số người bệnh, sau khi cắt bỏ túi mật thì hết vàng da mặc dầu vẫn tiếp tục nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột.

Có thể xuất hiện gan to, đau, nhiễm mỡ nếu cho quá thừa calo đưa vào và thay 50 % bằng lipid. Bệnh sinh hình như là do truyền một phần cacbohydrad được tiêm truyền thành chất béo. Chất béo tích lũy trong gan dưới dạng triglycerid. Giảm hoặc thay thế cacbohydrad được tiêm truyền sẽ làm giảm thoái hóa mỡ gan.

Tăng calci-máu và viêm tụy Viêm tụy có kèm tăng calci-máu có thể xuất hiện trong khi tiến hành TPN. Có thể điều trị bằng cách loại trừ vitamin D ra khỏi dung dịch tiêm truyền.

Bệnh chuyển hóa xương Ở một số người bệnh được nuôi dưỡng hoàn toàn ngoài đường ruột, đã xuất hiện nhuyễn xương và loãng xương làm đau và gẫy xương. Cơ chế gây ra các thay đổi này chưa rõ.

76. THIẾU VÀ THỪA VITAMIN(*)

Vai trò của các vitamin trong bệnh tật đã thay đổi trong và vài thập kỷ nay. Những trường hợp chỉ thiếu hụt một vitamin không thôi hiện nay hiếm lưu hành ở địa phương, ngay cả tại các quốc gia đang phát triển, mà thay vì nó xuất hiện hoặc như một phần của các trạng thái suy dinh dưỡng, như một hậu quả của thói ăn uống dở hơi, như một biến chứng của bệnh ngày càng lan rộng như kém hấp thu chẳng hạn, như một biến chứng của liệu pháp phức hợp như thẩm phân máu hoặc nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột , hoặc là hậu quả của một sai sót chuyển hóa bẩm sinh. Thực tế, các rối loạn do thừa vitamin giờ đây còn phổ biến hơn là rối loạn do thiếu vitamin nữa.

Trong việc xem xét sinh lý bệnh học các vitamin, có nhiều điểm đáng phải nhấn mạnh.

(1) Có sự thật là: các hợp chất hữu cơ không thể được tổng hợp bên trong cơ thể và là các nhân tố cần có trong chế độ ăn, là hoa quả của các biến dị nên việc cung cấp các vitamin trong chế độ ăn là một hình thức trị liệu đối với sai sót chuyển hóa bẩm sinh. Trong một số trường hợp như năng lực tổng hợp thiamin bị hạn chế thì nhu cầu là phổ biến đối với nhiều, nếu không phải là tất cả các súc vật, và biến dị buộc phải xuất hiện sớm trong quá trình tiêu hóa; trong các trường hợp khác, như khuyết tật một g en duy nhất ngăn cản tổng hợp acid ascorbic, chẳng hạn, thì loài người chỉ chia sẻ khuyết tật với một số ít chủng loại khác như chuột lang chẳng hạn.

(2) Dặc điểm giúp phân biệt các vitamin với các thành tố hữu cơ thiết yếu khác trong chế độ ăn là ở chỗ vitamin chỉ cần một lượng nhỏ ngược lại với các yêu cầu tương đối lớn các acid amin thiết yếu và các acid béo thiết yếu. Dây là một hệ quả của sự thể là chức năng các vitamin không phải là các khối xây dựng nên tổ chức tế bào hoặc là cơ chất của sự sản sinh năng lượng mà đúng hơn là các nhóm thay thế đối với các thành phần vi lượng của mô hoặc như là các đồng yếu tố xúc tác các phản ứng sinh học giống phần lớn các yếu tố xúc tác, chúng chỉ cần với số lượng nhỏ.

(3) Thiếu hụt một số vitamin chưa bao giờ được mô tả ở người cả (ví dụ acid pantothenic) hàm ý rằng các vitamin này hoặc có khắp nơi trong các nguồn thực phẩm hoặc được dự trữ trong cơ thể hữu hiệu đến mức tình trạng thiếu hụt chỉ có thể biểu hiện, nếu có, trong bối cảnh một tình trạng thiếu hụt hỗn hợp dinh dưỡng và vitamin.

(4) Nghiện rượu là một cái nền trên đó xuất hiện thiếu tình trạng thiếu vitamin tại Hoa Kỳ. Dây là hậu quả của nhiều yếu tố đan cài vào nhau như ăn kém, giảm hấp thu nhiều, giảm dự trữ vitamin, và trong một số trường hợp tạo điều kiện gây bệnh cho các yếu tố di truyền. Trong các trường hợp nghiện rượu không đi kèm một tình trạng gia tăng bệnh (ví dụ bệnh pellagra) thì bệnh căn rối loạn này còn phức tạp hơn là một tình trạng thiếu hụt đơn thuần.

(5) Các biện pháp hóa sinh để chứng minh thiếu hụt vitamin khi có nghi ngờ, thì bị hạn chế và vai trò của thiếu hụt vitamin trong các trạng thái bình thường không được nhận biết vì liệu pháp vitamin không đặc hiệu là phần thường có trong việc chăm sóc hỗ trợ thông thường. Như vậy là, việc hiểu biết các biểu hiện thiếu vitamin và một dấu hiệu rất đáng nghi ngờ nào đó trên lâm sàng là điều mấu chốt để xem xét chẩn đoán và việc chứng minh có một đáp ứng với liệu pháp thay thế có thể là cách đáng tin cậy nhất để xác định một chẩn đoán.

(6) Tình trạng tiêu thụ vitamin quá thừa đang tràn lan có thể là hậu quả gián tiếp của tập quán ăn uống hoặc, phổ biến hơn là hậu quả của chúng chậm tiêu. Đặc tính của vitamin A và vitamin D tan trong mỡ từ lâu đã được xác định, còn các hội chứng nhiễm độc do các vitamin tan trong nước gây ra thì chưa được nhất quán và ít mang tính đặc trưng hơn.

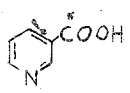
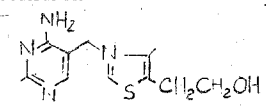
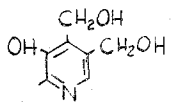
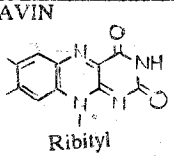
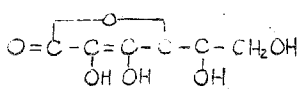
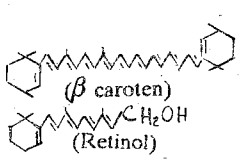
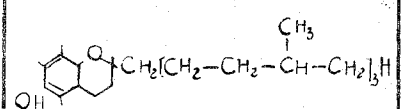
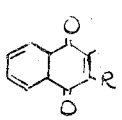
CÁC TÌNH TRẠNG THIẾU HỤT

NIACIN (BỆNH PELLAGRA)

Hóa sinh học *Niacin* là tên chung của acid nicotinic (acid 3-pyridinecarbixylic) và các dẫn chất biểu lộ hoạt tính dinh dưỡng của acid nicotinic (hình 76-1) - theo một nghĩa nào đó, niacin không phải là một vitamin là vì nó có thể được thành hình từ acid amin thiết yếu tryptophan. Ở người, một lượng trung bình chừng 1mg niacin được tạo ta từ 60 mg tryptophan có trong chế độ ăn- Do vậy cần quan tâm tới việc ước lượng xem thành phần trytophan cũng như khẩu phần niacin trong chế độ ăn có thỏa đáng hay chứa. Nhiều thực phẩm, nhất là ngũ cốc, chứa các dạng niacin gắn với nhau mà vitamin không sẵn sàng được sử dụng về mặt dinh dưỡng.

(*) *Về vitamin C, xin xem chương 337, và về các vitamin tạo máu, xem chương 285.*

Hình 76-1. Cấu trúc và các chức năng chính của một số vitamin có kèm các chứng bệnh ở người.

VITAMIN	DẪN CHẤT CÓ HOẠT TÍNH HOẶC DẠNG ĐỒNG YẾU TỐ	CHỨC NĂNG CHÍNH
NIACIN 	Nicotinamid Adenin Dinucleotid phosphat (NADP) và Nicotin Adenin Dinucleotid (NAD)	Coenzym đối với Các phản ứng oxy-hóa và khử
THIAMIN 	Thiamin diphosphat	Coenzym để tách các cầu nối Carbon-Carbon
PYRIDOXIN 	Pyridoxal phosphat	Đồng yếu tố đối với các enzym của chuyển hóa acid amin
RIBOFLAVIN  Ribityl	Flavin mononucleotid (FMN) và Flavin Adenin Dinucleotid (FAD)	Đồng yếu tố đối với các phản ứng oxy hóa - khử và nhóm thay thế gắn đồng hóa trị đối với một vài enzym
ACID ASCORBIC 	Acid ascorbic và Acid dehydroascorbic	Tham gia như một Chất khử trong nhiều phản ứng oxy hóa sinh học
VITAMIN A  (β caroten) (Retinol)	Retinol, Retinal và acid retinoic	Tạo thành các protein dạng caroten (nhìn) và glycoprotein (chức năng tế bào và biểu mô)
VITANIN E 	Tocophenol	Kháng tác nhân oxy - hóa
VITAMIN K 	Menaquinon	Đồng yếu tố cho quá trình carboxyl hóa sau chuyển của nhiều protein kể cả các yếu tố đông máu thiết yếu

Người ta còn hiểu rất ít về sự hấp thu, sự phân bố trong các mô tế bào và sự chuyển hóa của loại vitamin này - chừng một phần sáu lượng vitamin này bị khử cacboxyl - hóa, và phần còn lại được bài xuất ra nước tiểu dưới dạng sản phẩm methyl-hóa, phần lớn là N-methylnicotinamid và các dẫn chất của nó.

Cơ chế tác dụng Niacin là hợp phần then chốt của nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP) là những co-enzym đối với nhiều phản ứng oxy hóa - khử.

Nhu cầu Các nhu cầu và khẩu phần được khuyến nghị về niacin trong ngày được liệt kê trong các bảng 70-1 và 70-2. Ngược lại với phần lớn các vitamin, nhu cầu niacin có vẻ không tăng khi có thai. Nhu cầu này trước hết được quyết định bởi thành phần acid amin trong chế độ ăn.

Thiếu hụt thực nghiệm Sau khi thực nghiệm cho một chế độ ăn thiếu niacin và tryptophan thì lượng bài xuất các sản phẩm chuyển hóa của niacin trong nước tiểu đạt các trị số tối thiểu (< 1,5 mg trong ngày) sau 1 tới 2 tháng và được duy trì hằng định sau đó: các dấu hiệu thiếu hụt xuất hiện trên lâm sàng chẳng bao lâu sau, khi sự bài xuất trở nên ổn định ở mức thấp và gồm các triệu chứng viêm da, viêm lợi, viêm miệng, ỉa chảy, viêm trực tràng, suy giảm tâm trí, đau bụng, viêm âm đạo, khó nuốt và mất kinh, là những dấu hiệu tương tự như trong bệnh pellagra.

Thiếu hụt biểu hiện trên lâm sàng

Bệnh pellagra trước đây là một bệnh lưu hành địa phương ở Nam Hoa Kỳ và nhiều nơi khác trên thế giới. Bệnh lưu hành địa phương này thường đi kèm ăn nhiều ngô (ngô bắp ở Mỹ) và có thể điều trị khỏi bằng niacin; tuy vậy, sự thể là nhiều cư dân đông đảo tồn tại với một chế độ ăn mà ngô và nguồn cung cấp protein chính song lại không mắc bệnh pellagra hàm ý rằng mối quan hệ giữa việc ăn ngô với sự xuất hiện bệnh pellagra không phải là trực tiếp. Do vậy, quan niệm về bệnh sinh của pellagra đã phát triển từ bệnh sinh của một thiếu hụt vitamin đơn thuần hoặc một thiếu hụt hỗn hợp của tryptophan và niacin sẵn có trong chế độ ăn *tới* một bệnh căn phức tạp hơn. Bệnh có thể do mất tình trạng mất cân bằng acid amin trong chế độ ăn; lượng tương đương niacin (niacin và tryptophan có sẵn) trong ngô, mặc dầu thấp, như không thấp hơn lượng niacin có trong các ngũ cốc có ở những vùng không xuất hiện bệnh pellagra. Hơn nữa, thành phần leucin cao trong nhiều thứ ngô thông thường, song các loại ngô lai thì chứa leucin ít hơn, những thành phần tryptophan và niacin thì tương đương. Thực nghiệm nuôi chó bằng một chế độ ăn nhiều ngô thông thường, hoặc một chế độ ăn nhiều ngô lai có bổ sung leucin thấy xuất hiện bệnh pellagra, còn những con chó chỉ ăn ngô lai đơn thuần thì không. Dữ kiện này đoán chừng có thể cắt nghĩa được tại sao bệnh pellagra lại có thể phát sinh từ một chế độ ăn nhiều hạt kê, mà trong loại thực phẩm này có thành phần leucin tương đương với ngô nhưng leucin và tuyptophan lại tương đương với gạo. Người ta cho rằng leucin ức chế tổng hợp acid nicotinic mononucleotid và do vậy ức chế quá trình tổng hợp NAD và NSDP. Do vậy, sự xuất hiện triệu chứng "thiếu hụt" niacin có thể tùy thuộc thành phần acid amin của phần còn lại của chế độ ăn cũng như tùy thuộc lượng vitamin và các chất tiền thân của nó được ăn vào - khả năng thứ hai là ngô đem xay ảnh hưởng đến tính khả dụ sinh học của niacin trong ngũ cốc. Mặt khác, việc xử lý ngô bằng chất kiềm trong việc chế biến thực phẩm ở châu Mỹ La Tinh có thể dùng để thủy phân acid nicotinic đã được gắn và để bất hoạt các độc tố khả dĩ tích tụ trong các hạt dự trữ bị ô nhiễm nấm mốc. Mặt khác, khử mầm ngũ cốc trong tiến trình xay hạt thường lệ tại HoaKỳ có thể ức chế việc giải phóng niacin đã gắn. Tác dụng của các cách xử lý này có thể là để ngăn ngừa hoặc tạo điều kiện phát sinh bệnh pellagra nếu ngô là thực phẩm chính.

Bất luận nguyên nhân ra sao, bệnh này lưu hành địa phương đã biến mất trùng hợp với việc cải thiện giáo dục dinh dưỡng và bổ sung rộng rãi các hạt ngũ cốc có niacin. Hiện thời, bệnh chỉ còn là một biểu hiện hãn hữu của hai bệnh ảnh hưởng sâu sắc đến chuyển hóa tryptophan, hội chứng dạng carcinoma trong đó có tới 60 phần trăm tryptophan được dị hóa theo con đường mà thông thường là một con đường chuyển hóa phụ (xem chương 303), và bệnh Hartnup (xem chương 307), một rối loạn di truyền trong đó nhiều acid amin kể cả tryptophan kém được hấp thu trong chế độ ăn. Trong cả hai trường hợp rối loạn, pellagra là do tính khả dụ của các đương lượng niacin hữu hiệu và có thể chữa khỏi bằng dùng liều cao vitamin.

Pellagra là một bệnh làm gầy mòn mạn tính, trong thể điển hình có kèm viêm da, sa sút trí tuệ và tiêu chảy. Viêm da xuất hiện cả hai bên, đối xứng, tại những nơi tiếp xúc với ánh nắng và do cảm thụ với ánh sáng. Những thay đổi tâm trí ít kín đáo hơn; mệt mỏi, mất ngủ, và vô cảm có thể xảy ra trước khi xuất hiện bệnh não với biểu hiện đặc trưng là lú lẫn, mất định hướng, hư giác, mất trí nhớ, và vô tình, loạn thần thực thể thực sự . Dị cảm, và viêm đa dây thần kinh có thể do thiếu hụt các vitamin khác cùng tồn tại. Tiêu chảy, nếu xuất hiện là do viêm lan tỏa các bề mặt niêm mạc; các dị thường niêm mạc khác gồm không có dịch vị, viêm lưỡi, viêm miệng và viêm âm đạo. Bệnh diễn biến tuần tiến suốt cả nhiều năm, và chết thường do các biến chứng thứ phát.

Mối liên quan giữa chức năng các co-enzym NAD và NADP đã biết với đủ loại các triệu chứng này chưa được xác định. Nồng độ NAD và NADP trong hồng cầu ở người bệnh pellagra thấp hơn so với người bình thường, song vai trò các co-enzym này thiết yếu đối với nhiều phản ứng trong chuyển hóa trung gian tới mức thiếu hụt nghiêm trọng các co-enzym này là không hòa hợp với đời sống. Những thay đổi tâm trí trong bệnh pellagra có thể là do giảm thiểu quá trình chuyển đổi tryptophan thành serotonin.

Không có thể thử nghiệm hóa sinh nào có giá trị chẩn đoán cả nên chẩn đoán phải dựa trên nghi vấn lâm sàng và đáp ứng với trị liệu thay thế. Như đã nói ở trên, mức bài xuất trong nước tiểu các sản phẩm chuyển hóa của acid nicotinic và trytophan thấp hơn mức trung bình song không thấp hơn ở người bệnh suy dinh dưỡng (bảng 71-4). Các nồng độ trytophan huyết tương và NAD và NADP hồng cầu cũng thấp. Những thương tổn đặc trưng da là tăng sừng hóa, tăng sắc tố mô và bong da.

Dùng liều nhỏ niacin (10 mg mỗi ngày) để đối phó với thiếu hụt trytophan trong chế độ ăn là đủ để điều trị khỏi bệnh pellagra lưu hành ở địa phương. Có thể cần tới các liều cao (40 đến 200 mg mỗi ngày) trong bệnh Hartnup và trong hội chứng dạng carcinoma.

BỆNH TÊ PHÙ (THIẾU HỤT THIAMIN)

Hóa sinh học Thiamin chứa một nửa là pyrimidin, một nửa là thiazol gắn vào nhau bằng một cầu methylen (hình 76-1). vitamin này thường không được tổng hợp bởi nhiều loại cây và vi sinh vật song thông thường không được tổng hợp ở súc vật. Tuy vậy, chuột cống và chim câu nuôi bằng một chế độ ăn không có thiamin có thể được bảo vệ khỏi thiếu hụt bằng dùng liều cao một nửa là pyrimidin và một nửa là thiazol, điều này gợi ra có một chút khả năng cấp đôi các đơn vị phụ với nhau. Lượng nhỏ vitamin có thể được tổng hợp do các vi khuẩn trong một thiamin được hấp thu cả bằng quá trình chuyển vận chủ động lẫn khuếch tán bị động. Năng lực hấp thu vitamin ở ruột người giới hạn chừng 5 mg mỗi ngày. Chừng 25 đến 30 mg được dự trữ trong cơ thể, 80 phần trăm dưới dạng thiamin diphosphat, 10 phần trăm dưới dạng thiamin triphosphat, và phần còn lại là thiamin monophosphat tự do. Những lượng lớn hiện diện trong cơ xương (chừng một nửa lượng dự trữ trong cơ thể), tim, gan, thận và não. Một số các enzym thiaminaza khử hoạt thiamin bằng cách tách vitamin thành hai bộ phận cấu thành. Nhiều sản phẩm chuyển hóa được bài xuất trong nước tiểu, nhất là bản thân thiamin (được các ống thận chế tiết), một dẫn chất acetyl-hóa và các sản phẩm dị hóa cuối cùng, chủ yếu là các dẫn chất của thiazol acetat và pyrimidin carboxylat.

Cơ chế tác dụng Thiamin diphosphat tác động như một co-enzym đối với nhiều phản ứng làm tách các cầu nối carbon-carbon; phản ứng khử carboxyl - hóa oxy- hóa các acid anpha - keto (pyruvat và anpha - keto glutarat) và các keto tương tự của leucin, isoleucin và valin và phản ứng transketoza trong các đường chuyển hóa pentoza phosphat. Nhiều dạng thiếu hụt thiamin là kết quả của sự ức chế các phản ứng enzym này và/ hoặc sự tích tụ các sản phẩm chuyển hóa gần đó. Thiamin có thể cũng có một số vai trò đặc hiệu trong các nơron độc lập của chức năng co-enzym của nó trong chuyển hóa tổng quát; thiamin và este của nó hiện diện trong các màng trục thần kinh, và kích thích điện các dây thần kinh tác động đến quá trình thủy phân và giải phóng thiamin diphosphat và triphosphat.

Nhu cầu Khẩu phần hằng ngày về thiamin được khuyến nghị đã được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2. vitamin này được phân phối rộng rãi trong thực phẩm và chỉ không có trong dầu, chất béo, sắn và đường tinh chất. Trong các sản phẩm rau củ, vitamin phần lớn dưới dạng thiamin. Vỏ ngoài các hạt ngũ cốc đặc biệt giàu vitamin; do vậy gạo xay đã mất đi nhiều thiamin. Trong các mô tế bào động vật, thiamin phần lớn hiện diện dưới dạng este

phosphat. Các este được khử phosphoryl-hóa bởi các men phosphataza trong ruột, nên chỉ có vitamin tự do là được hấp thu mà thôi. Nếu nấu chín trên 100 ^{o} C sẽ làm mất khá nhiều vitamin.

Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa và hấp thu của vitamin (và do vậy ảnh hưởng đến nhu cầu hàng ngày). Một yếu tố là sự hiện diện các men thiaminaza trong các thực phẩm gồm cá tươi, con trai, tôm và một số mô động vật sống và trong các vi sinh vật ở đại tràng. Yếu tố thứ hai, các nhu cầu hàng ngày giảm nếu khẩu phần ăn phần lớn là chất béo và tăng nếu còn nhiều carbohydrat. Nhu cầu tăng khi mang thai, khi cho con bú, trong nhiễm độc tuyến giáp và khi sốt cao. Thiamin sẽ mất nhiều hơn khỏi cơ thể khi dùng thuốc lợi tiểu, thẩm phân máu, thẩm phân màng bụng và tiêu chảy. Có khuyết tật hấp thu ở ruột trong các trạng thái kém hấp thu, nghiện rượu, suy dinh dưỡng mạn tính và thiếu hụt acid folic.

Gây tiêu kiệt thực nghiệm Tiếp theo cho một chế độ ăn không có thiamin trong nước tiểu giảm đi 5 phần trăm so với trị số chứng sau một tuần, và bài xuất pyrimidin và các sản phẩm dị hóa thiazol, của thiamin vẫn không thay đổi trong cả một tháng, điều này chỉ ra rằng kho dự trữ thiamin trong cơ thể được sử dụng dần dần trong cả một thời kỳ ăn thiếu.

Nội trong một tuần sau khi cho một chế độ ăn thiếu thiamin, ở các con vật thực nghiệm xuất hiện nhịp tim nhanh lúc nghỉ, tiếp theo là tình trạng suy yếu, giảm các phản xạ gân sâu, và (trong một số con vật thực nghiệm) một chứng bệnh thần kinh cảm giác. Các triệu chứng chủ quan gồm khó chịu toàn thân, nhức đầu, buồn nôn và *đau các cơ*. Sự *xuất hiện các triệu chứng này* diễn ra song song với một tình trạng giảm hoạt tính men transketolaza trong hồng cầu. Nội trong một tuần sau khi bù thiamin (2 mg trong ngày) hết thảy các triệu chứng thực thể đều biến mất và các triệu chứng chủ quan cũng mất đi sau 2 tuần. (Thực nghiệm gây thiếu hụt thiamin trên người chưa bao giờ được thực hiện tới mức làm xuất hiện các triệu chứng nặng ở não hoặc tim mạch).

Biểu hiện thiếu hụt trên lâm sàng Tại các quốc gia phát triển, thiếu hụt thiamin xảy ra ở người nghiện rượu hoặc những người ăn chay, hoặc trong bối cảnh các tình huống lâm sàng đặc biệt, chẳng hạn như thẩm phân màng bụng mạn tính, thẩm phân máu, cho ăn lại sau khi nhịn đói, hoặc sau khi điều trị bằng glucoza cho những bệnh nhân bị tiêu kiệt thiamin nhưng không có triệu chứng. Tại các nước đang phát triển, bệnh này thường do tiêu thụ gạo xay hoặc các thực phẩm có chứa các men thiaminaza hoặc (có thể) cả các yếu tố kháng thiamin khác nữa.

Sự xuất hiện thiếu hụt thiamin ở những người nghiện rượu mạn tính là do ăn thiếu thiamin, giảm hấp thu và tích trữ thiamin, tăng phá hủy thiamin phosphat và do tiêu hao năng lượng mức độ khác nhau. Tuy vậy, các biểu biện lâm sàng chỉ xuất hiện ở một bộ phận những người nghiện rượu và những người thiếu dinh dưỡng mạn tính khác. Các yếu tố di truyền có thể liên quan đến tính mạng dễ cảm thụ. Chẳng hạn, trong các tế bào xơ non nuôi cấy từ những người bệnh có hội chứng Wernicke-Korsakoff , men transketotaza cần thiamin gắn thiamin diphosphat chỉ với mức một phần mười so với nhóm chứng. Điều phát hiện này hàm ý một tình trạng đa hình thái di truyền học không bộc lộ trên lâm sàng nếu chế độ ăn thỏa đáng song sẽ biểu hiện nếu ăn thiếu thiamin.

Hai biểu hiệu chính của thiếu hụt thiamin dính líu tới hệ tim mạch (bệnh tê phù thể ướt, và hệ thần kinh (tê phù thể khô và hội chứng Wernicke - Korakoff). Người bệnh điển hình có các triệu chứng hỗn hợp dính líu đến cả hệ tim mạch và thần kinh, song thể tim mạch đơn thuần, thể viêm đa dây thần kinh đơn thuần và hình thái não đơn thuần cũng thấy xuất hiện. Các yếu tố quyết định tính ưu thế tương đối của các biểu hiện này có liên quan một phần đến thời lượng và mức độ thiếu hụt, mức cố gắng thể lực và lượng calo ăn vào - nỗ lực thể lực ghê gớm, ăn nhiều cacbohydrat và mức thiếu hụt mạn tính vừa phải tạo thuận lợi cho tê phù thể ướt, có ít hoặc không có viêm dây thần kinh ngoại biên, trong khi cũng thiếu hụt như vậy nhưng ăn hạn chế calo và bất hoạt tương đối lại tạo thuận lợi cho xuất hiện tê phù thể khô.

Bệnh tê phù tim có ba rối loạn sinh lý quan trọng: (1) giãn mạch ngoại vi dẫn tới một trạng thái cung lượng cao; (2) suy cơ tim hai thất, và (3) ứ natri và nước dẫn tới phù. Trong thể mạn tính, giãn mạch ngoại vi làm tăng nối tắt động-tĩnh mạch, thời gian tuần hoàn nhanh nhịp tim nhanh, tăng cung lượng tim và một tình trạng được đặc trưng bởi tăng áp lực tĩnh mạch ngoại vi, tăng áp lực cuối tâm thu thất trái, giảm chiết xuất oxy động mạch, ứ natri và phù. Luồng máu hỗn loạn (giảm lưu lượng máu tới

não và thận và tăng lưu lượng máu tới tim) là hiện tượng phổ biến. Cung lượng tim gia tăng thành thử dù sức cản mạch ngoại vi giảm song công tâm thất, áp lực động mạch và áp lực động mạch phổi bít vẫn có chiều hướng tăng. Có thể có biểu hiện tăng huyết áp nhất thời hoặc hoặc biểu hiện xấu đi do tăng huyết áp trong khi bù lại thiamin, đại để là do đóng các nối tắt động-tĩnh mạch và quá tải tạm thời thể tích.

Trong tê phù tim mạch tối cấp (sốc nhẹ), thương tổn cơ tim là nét trung tâm của một tiến trình trong đó khó thở nặng, vất vả, và lo âu tình cờ dẫn tới trụy tim mạch cấp và tử vong nội trong vài giờ tới vài ngày. Các phát hiện thực thể gồm xanh tím các chi, tim nhanh cực độ, tim to rõ, gan to, tĩnh mạch cổ nổi. Áp lực tĩnh mạch tăng, và thời gian tuần hoàn tăng. Vì diễn biến tối cấp nên có thể không có phù hoặc phù ít. Tiêm thiamin nhanh chóng khôi phục sức cản mạch ngoại vi, song cải thiện tình trạng cơ tim có thể là chậm thành thử xuất lượng tim có thể ở mức thấp trong khi đang điều trị.

Có ba kiểu ảnh hưởng tới hệ thần kinh: bệnh thần kinh ngoại vi, bệnh não Wernicke (tê phù não) và hội chứng Korsakoff. Trong kiểu bệnh thần kinh ngoại vi, người bệnh có thể đau hoặc không và net đặc trưng là rối loạn đối xứng cảm giác, vận động và hoạt động phản xạ ảnh hưởng đến các phần ngoại vi nhiều hơn là các phần gốc các chi. Thương tổn mô học là một tình trạng thoái hóa không do viêm của các lớp vỏ myelin. Khó có thể phân biệt rõ giữa chứng bệnh này với cái gọi là bệnh thần kinh do nghiện rượu dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng hoặc tiêu chuẩn thần kinh học.

Bệnh não Wernicke thường xuất hiện theo một trình tự và gồm các triệu chứng nôn, rung giật nhãn cầu (ngang nhiều hơn dọc), liệt các cơ thẳng dẫn tới liệt vận nhãn một bên hoặc hai bên (và giảm đi trong rung giật nhãn cầu), sốt, thất điều, và biến đổi tâm trí tuần tiến mà tình cờ đưa đến một trạng thái ý thức u ám và có thể tiến dần đến hôn mê và chết. Bệnh được cải thiện sau khi điều trị bằng thiamin mặc dầu có thể bất ngờ xuất hiện hội chứng Korsakoff. Do vậy, liệt mắt được điều trị khỏi, rung giật nhãn cầu cải thiện được một nửa, thất điều giảm hoặc mất đi chừng hai phần ba, và tình trạng u ám ý thức biến mất thay bằng hội chứng Korsakoff. Hội chứng này gồm mất trí nhớ về sau giảm năng lực học tập, và (thường thường) chứng bịa chuyện (nói lại những kinh nghiệm tưởng tượng để lấp lỗ trống trong ký ức). Người bệnh thường tỉnh táo và có đáp ứng và không bộc lộ một khuyết tật nào trong hành vi cả. Chỉ có thể mong đợi hồi phục trong một nửa số trường hợp hội chứng Korsakoff.

Tóm lại, bệnh não Wernicke và bệnh loạn tâm thần mất trí nhớ của hội chứng Korsakoff không phải là những sự kiện tách rời nhau, thay vì sự thay đổi các dấu hiệu nhãn cầu và thất điều, sự biến đổi trạng thái ý thức u ám thành hội chứng mất trí nhớ là những giai đoạn kế tiếp nhau trong quá trình hồi phục một bệnh duy nhất mà thôi. Những đặc điểm lâm sàng, chuẩn đoán phân biệt, tiến triển và giải phẫu bệnh lý bệnh tê phù não được bàn luận chi tiết trong chương 349.

Có đủ loại các thử nghiệm sinh hóa để phát hiện thiếu hụt thiamin, gồm định lượng thiamin, pyruvat, anpha-ketoglutarat, lactat và glyoxylat trong máu; định lượng thiamin và các sản phẩm chuyển hóa thiamin trong nước tiểu; một thử nghiệm gây quá thải thiamin, và định lượng methylylyoxal trong nước tiểu. Thử nghiệm đáng tin cậy nhất là định lượng hoạt độ men transketolaza trong máu toàn phần hay trong hồng cầu. Bất cứ một sự tăng cường hoạt tính enzym nào do bổ sung thiamin diphosphat (TPP) đều quy cho là do tác dụng của TPP (biểu thị bằng tỉ lệ phần trăm). Nếu hoạt độ enzym tăng quá 15 phần trăm do bổ sung thiamin phosphat, thì sự thiếu hụt sau đó có thể sẽ xảy ra (bảng 17-4). Vì tính khả biến trong hoạt độ của men nên việc định lượng riêng rẽ các nồng độ men transketolaza là không giúp ích được gì, song nếu chứng minh rằng có gia tăng hoạt độ sau khi điều trị đi đôi với một sự kích thích có ý nghĩa in vitro bằng cách cho thêm thiamin diphosphat trước khi điều trị, thì điều này gợi ra sự hiện diện của thiếu hụt thiamin.

Một tiêu chuẩn khác để chẩn đoán là đánh giá đáp ứng lâm sàng khi điều trị bằng thiamin. Triệu chứng lâm sàng có thể được cải thiện một cách ngoạm mục trong bệnh tê phù tim, và có thể quan sát thấy tăng huyết áp và giảm tần số tim nội trong 12 giờ sau khi khởi sự trị liệu. Lượng bài niệu tăng và giảm kích thước tim có thể thấy rõ nội trong 1 đến 2 ngày.

Khẩn trương điều trị bằng thiamin được chỉ định nếu có chẩn đoán hoặc nghi bệnh tê phù. Phải tiêm bắp mỗi ngày 50 mg trong nhiều ngày, sau đó có

thể cho uống mỗi ngày 2,5 đến 5mg. Những liều cao thường không được hấp thu ; Tất cả các bệnh nhân còn phải được điều trị bằng các vitamin tan trong nước khác nữa.

Các sai sót chuyển hóa bẩm sinh đáp ứng với thiamin Một số các sai sót chuyển hóa bẩm sinh đáp ứng với thiamin đã được mô tả, trong đó người bệnh đáp ứng với liều dược lý thiamin. Các bệnh này gồm bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ đáp ứng với thiamin mà cơ chế chưa được biết, bệnh nhiễm toan do acid lactic đáp ứng với thiamin, do giảm hoạt độ men pyruvat carbonxylaza trong gan, bệnh ketoacid niệu có nhánh ngang đáp ứng với thiamin, do giảm hoạt độ một men ketoacid dehydrogenaza; và bệnh thất điều tiểu não cách hồi có thể do một men pyruvat dehydrogenaza dị thường. Ngoài ra, bệnh não hoại tử bán cấp, một rối loạn tự thân lặn (bệnh Leigh) có thể liên quan đến một tình trạng giảm lượng thiamin phosphat trong mô thần kinh; một yếu tố đã được phân lập từ nước tiểu của những bệnh nhân. Như vậy nó ức chế enzym tổng hợp thiamin phosphat. Tuy vậy đáp ứng lâm sàng của người mắc bệnh Leigh đối với các liều dược lý vitamin tỏ ra không đáng kể.

PYRIDOXIN (VITAMIN B6)

Hóa sinh học Hoạt tính sinh học của nhóm vitamin B6 được bộc lộ bằng pyridoxin, pyridoxal và pyridoxamin và các este 5-phosphat của chúng (hình 76-1). Dạng co-enzym là pyridoxal 5-phosphat và các hợp chất khác nhờ ở hoạt tính của chung chuyển thành pyridoxal 5-phosphat. Vitamin này được phân bố rộng rãi và giống nhau trong hết thảy các thực phẩm. Thịt, gan, thực vật và các hạt ngũ cốc toàn phần là trong số các nguồn cung cấp nhiều nhất.

Cơ chế tác dụng Pyridoxal phosphat tác động như một đồng yếu tố đối với nhiều enzym có dính líu tới chuyển hóa acid amin, gồm các men transaminaza, synthetaza và hydroxylaza. Ở người, vitamin này có một tầm quan trọng đặc biệt trong chuyển hóa tryptophan, glycin, serin, glutamin và các acid amin có chứa sulfua. Pyridoxal phosphat cũng cần cho quá trình tổng hợp chất tiền thân của heme là acid delta aminolevulinic. Phần lớn các kho dự trữ pyridoxin trong cơ thể là trong men phosphorylaza của cơ, nơi nó có chức năng ổn định enzym thay vì là một tác nhân xúc tác. Nó cũng đóng một vai trò chưa được biết rõ trung tính hưng phấn thần kinh, có thể xem như một hậu quả của tác động của nó trong các phản ứng chuyển sulfua hoặc trong chuyển hóa acid gama-aminobutyric.

Nhu cầu Các nhu cầu được khuyến nghị hàng ngày được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2. Thậm chí còn lớn hơn phần lớn các vitamin, nhu cầu này gia tăng khi có thai và khi uống các estrogen. Trong cả hai trường hợp, các sản phẩm chuyển hóa dị thường của tryptophan đều được bài xuất trong nước tiểu nên có thể ngăn chặn hiện tượng này bằng cách bổ sung pyridoxin. Estrogen thể hiện ức chế vai trò pyridoxin còn có thể gia tăng nếu ăn nhiều protein. Uống ethanol sẽ làm cản trở chuyển hóa pyridoxal phosphat, là vì sản phẩm chuyển hóa của ethanol là acetaldehyd tách coenzym khỏi các protein do vậy làm tăng quá trình dị hóa.

Thực nghiệm gây tiêu kiệt vitamin Cho một chế độ ăn thiếu pyridoxin sẽ gây thiếu hụt biểu lộ bằng dấu hiệu hóa học (tăng acid xanthurenic và giảm pyridoxin trong nước tiểu) nội trong một tuần lễ. Các sóng dị thường trên điện não đồ có thể thấy rõ nội trong 3 tuần và một số đối tượng thực nghiệm lên các cơn động kinh lớn, ngoài ra thiếu hụt bằng cách cho chất đối kháng là deoxypyridoxin gây viêm da tăng tiết chất nhờn, chứng khô nứt môi, viêm lưỡi, buồn nôn, nôn, suy yếu và hoa mắt chóng mặt.

Thiếu hụt lâm sàng Sự hiện diện vitamin rộng rãi trong thực phẩm có thể là lý do khiến thiếu hụt đơn thuần pyridoxin xuất hiện một cách tự nhiên không xảy ra trừ phi thành phần pyridoxin trong thức ăn hoặc bị phá hủy hoặc chuyển thành các dạng gắn với protein kém hiệu năng trong quá trình chế biến, như đã xảy ra trong một số chế phẩm sữa dùng cho trẻ còn bú. Do đó, đây là một nghịch lý, là thiếu hụt pyridoxin giờ đây trở thành phổ biến do nơi nhiều thuốc thông dụng tác động như các chất đối kháng pyridoxin. Các hydrazin như *isoniazid* chẳng hạn gây viêm dây thần kinh ngoại vi mà có thể ngăn ngừa được bằng cách bổ sung pyridoxin, các thuốc này kết hợp với pyridoxal và pyridoxal phosphat tạo thành hydrazon. Các hydrazon ức chế các enzym như pyridoxal kinaza, trực tiếp gây co giật khiến pyridoxin thải trừ nhanh trong nước tiểu do vậy gây thiếu hụt vitamin. *Cycloserin* cũng làm tăng bài xuất vitamin trong nước tiểu và gây ảnh hưởng sâu sắc đến thần kinh, đại để là bằng cách tạo thành mật phức hợp với pyridoxal phosphat cạnh

tranh với đồng yếu tố vì các apoenzym (apoenzymes). *Penicillamin* tác động như một chất đối kháng bằng cách tạo ra một dẫn chất thiazolidin với pyridoxal phosphat. Trong từng trường hợp này có thể ngăn ngừa được chuyển hóa dị thường tryptophan và các cơn co giật bằng cách bổ sung vitamin.

Người ta lượng gia thiếu hụt vitamin dựa vào việc sửa chữa các dấu hiệu thiếu hụt trên lâm sàng tiếp theo điều trị bằng vitamin, định lượng mức bài xuất các sản phẩm chuyển hóa tryptophan sau thử nghiệm gây quá tải tryptophan, định lượng đủ loại các men transferaza acid amin trong máu, và định lượng mức bài xuất pyridoxin hoặc các sản phẩm chuyển hóa của nó hoặc của oxalat trong nước tiểu (bảng 71-4). Chỉ số thường được sử dụng nhiều nhất là định lượng các sản phẩm chuyển hóa tryptophan trong nước tiểu, nhất là acid xanthurenic, sau khi gây quá nhiều tải tryptophan. Hoặc giả, có thể thực nghiệm cystathionin sau khi gây quá tải methionin. Định lượng in vitro men transaminaza glutamic pyruvic trong hồng cầu có kèm hay không kèm pyridoxal phosphat có thể là một chỉ báo về tình trạng pyridoxin tốt hơn hai thử nghiệm quá tải nói trên. Cách xử lý thích nghi là ngăn ngừa thiếu hụt. Bổ sung vào chế độ ăn 30 mg pyridoxin sẽ giúp chuyển hóa tryptophan trở lại bình thường ở người có thai, người đang uống thuốc tránh thai, và ở người bệnh đang dùng isoniazid. Có thể phải dùng tới liều cao 100 mg/ngày cho những đối tượng đang dùng penicillamin.

CÁC BỆNH ĐÁP ỨNG VỚI PYRIDOXIN Có nhiều rối loạn di truyền gây ra những dị thường trong chuyển hóa vitamin b6. Trong một nhóm, những trẻ còn bú xuất hiện co giật và thương tổn não và chết nếu không được cung ứng hàng ngày liều cao vitamin B6; những trẻ này có một apoenzym đối với acid glutamic decarboxylaza có một ái lực gắn giảm đối với pyridoxal phosphat. Hậu quả là chúng không tạo thành lượng acid anpha-aminobutyric bình thường, một chất ức chế sinh lý sự dẫn truyền thần kinh. Một nhóm bệnh nhân khác bị thiếu máu mạn tính có đáp ứng với pyridoxin bổ sung vitamin sẽ nhanh chóng cải thiện huyết học nhưng không sửa chữa được các dị thường hình thái học trong các hồng cầu.

Quá trình tổng hợp cystathionin từ homoncystin và serin và việc tách nó thành cystein và homoserin được xúc tác bởi hai enzym pyridoxal phosphat. Những thay đổi diễn ra trong tình trạng thiếu hụt hai enzym này và trong bệnh acid xanthurenic-niệu là do thiếu hụt men kynureninaza đã được Mudd đề cập. Một số người mắc bệnh xanthurenic-niệu hoặc cystathionin-niệu đáp ứng với vitamin B6 có một apoenzym biến dị tương tác không bình thường với pyridoxal phosphat, một khuyết tật phần lớn có thể sửa chữa được bằng cách nâng nồng độ đồng yếu tố lên. Ngược lại, sự đáp ứng vitamin B6 ở người bệnh homocystin-niệu do thiếu hụt men cystathionin synthetaza là do gia tăng hoạt độ của lượng tồn dư enzym bình thường hiện diện thay vì hồi phục các nồng độ enzym đã bị ảnh hưởng trở về mức bình thường.

RIBOFLAVIN Riboflavin là dạng các co-enzym flavin mononucleotid (FMN) và flavin adenin dinucleotid (FAD) tham gia nhiều loại các phản ứng oxy - hóa - khử (hình 76-1).

Ngoài ra, các flavin được gắn đồng hóa trị là các yếu tố then chốt trong cấu trúc các enzym như succinat dehydrogenaza và monoamin oxidaza chẳng hạn. vitamin được hấp thu từ đường dạ dày - ruột hoặc như một riboflavin tự do hoặc 5 - phosphat bằng một quá trình vận chuyển đặc hiệu. Các nhu cầu hàng ngày khuyến nghị được liệt kê trong các bảng 70-1 và 70-2. Lượng vitamin gắn đồng hóa trị chiếm chưa tới một phần mười lượng dự trữ trong mô tế bào. vitamin được bài xuất trong nước tiểu ưu thế dưới dạng tự do mặc dầu một phần số nhỏ tái tạo hàng ngày là kết quả dị hóa bởi các vi khuẩn trong đường tiêu hóa.

Thiếu hụt riboflavin có thể xảy ra ở người nếu ăn một chế độ thiếu riboflavin hoặc dùng các chất đối kháng riboflavin như galactoflavin chẳng hạn. Hội chứng thiếu hụt này được đặc trưng bởi đau họng, xung huyết và phù các niêm mạc họng, miệng, viêm khô lưỡi, viêm hai mép, viêm lưỡi, viêm da tiết chất nhờn, và thiếu máu đẳng sắc hồng cầu bình thường do giảm sản hồng cầu trong tủy xương. Những chứng bệnh này nhanh chóng và hoàn toàn bị đảo ngược nhờ điều trị bằng riboflavin. Các hormon tuyến giáp và các steroid thượng thận tăng cường tổng hợp FMN và FAD; một số tác nhân hướng tâm thần (phenothiazin và thuốc chống trầm cảm ba vòng) ức chế theo cơ chế cạnh tranh quá trình sinh tổng hợp flavin co-enzym song các thuốc này riêng chúng không đủ gây thiếu hụt thay vì thiếu hụt riboflavin hầu như bao giờ cũng xảy ra đồng thời với các thiếu hụt vitamin khác.

VITAMIN C

Hóa sinh học Ở phần lớn các động vật, acid ascorbic có thể được tổng hợp từ glucoza. Tuy vậy, người, các loài linh trưởng khác và chuột lang không có năng lực tổng hợp L-acid ascorbic nên cần có vitamin C trong chế độ ăn, các loài này có thể thực hiện đủ loại các phản ứng cần cho sinh tổng hợp vitamin từ D-glucoza ngoại trừ một khâu, chuyển L-gluconogamalacton thành L-acid ascorbic. Men xúc tác phản ứng này (L-gluconolacton oxidaza) thiếu vì lý do một biến dị, do vậy, nhu cầu về vitamin C trong chế độ ăn là hậu quả của một sai lầm bẩm sinh trong chuyển hóa carbohydrad.

Cơ chế tác dụng L-acid ascorbic dễ dàng tham gia một phản ứng thuận nghịch oxyhóa và khử như sau:

L-acid ascorbic ⇌ dehydro-l-ascorbic acid + $2H^+$ + 2e

Thuộc tính này của vitamin là điều mấu chốt để hiểu vai trò của nó như một tác nhân oxy-hóa khử đối với quá trình oxy-hóa sinh học. Tuy vậy, acid ascorbic không tác động như một đồng yếu tố quy ước là vì nhu cầu của nó thường có thể được thay thế bằng các hợp chất khác với các thuộc tính oxy-hóa tương tự - chức năng được hiểu rõ nhất là trong quá trình tổng hợp chất tạo keo; thiếu vitamin ảnh hưởng đến quá trình peptidyl hydroxil - hóa chất tiền thân chất tạo keo và làm giảm sản sinh chất tạo keo và giảm chế tiết bởi mô liên kết. Chất tạo keo không hydroxyl - hóa là một chất không ổn định nên không thể tạo thành được vòng xoắn ba sợi cần cho cấu trúc bình thường của mô tế bào. Nhiều triệu chứng của bệnh scorbut là do khuyết tật này trong tổng hợp chất tạo keo, gồm tính giòn mao mạch, là nguyên nhân gây chảy máu, vết thương lâu lành và (một phần) những hiện tượng dị thường về xương trẻ em. Các chất tạo keo mà bình thường ra có thành phần hydroxiprolin nhiều nhất thì bị thương tổn nặng nề nhất, giải thích tình trạng vỡ sớm các lớp áo của thành mạch. Acid ascorbic cũng có chức năng ngăn ngừa quá trình oxy-hóa tetrahydrofolat và do đó bảo vệ được kho acid folic hoạt tính và điều hòa phân bố và tích trữ sắt, có lẽ là ảnh hưởng đến hóa trị của sắt dự trữ và duy trì một tỉ số bình thường ferritin/hemosiderin. Người bệnh scorbut bài xuất không hoàn toàn các sản phẩm oxy hóa của chuyển hóa tyrosin, song ý nghĩa thì không rõ.

Nhu cầu Nhu cầu vitamin C hàng ngày theo khuyến nghị được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2, vitamin hiện diện trong sữa và một số thịt (thận, gan, cá) và phân bố rộng rãi trong trái cây và rau. Một phần mất đi sau khi dự trữ quá lâu các trái cây và rau không được chế biến (chẳng hạn khoai tây) song nó được bảo quản một phần (một nửa hoặc nhiều hơn) nhờ phần lớn các phương tiện chế biến thực phẩm (nấu, hấp, đun chín bằng sức ép, làm thành mứt, thạch, đông lạnh, khử nước và đóng hộp). Do vậy, nhu cầu hằng ngày vẫn được đáp ứng dù chỉ ăn ít trái cây và rau thôi. Người ta sử dụng gia tăng vitamin khi có thai , khi cho con bú và trong bệnh nhiễm độc giáp và hấp thu sẽ giảm đi khi tiêu chảy và mất dịch vị.

Tiêu kiệt thực nghiệm Kho vitamin C trong toàn bộ cơ thể thay đổi từ 1,5 đến 3g. khi cho một chế độ ăn thiếu hụt thì kho này bị tiêu kiệt với mức hằng định tới 4 phần trăm mỗi ngày. Ở loài khỉ, con đường dị hóa chính dính líu đến quá trình oxy hóa alcohol tại vị trí carbon thứ 6 thành một aldehyt và rồi thành một acid. Vì lý do những khác biệt trong kích thước dự trữ ban đầu và tốc độ tái tạo, nhưng khác biệt trong thực nghiệm gây thiếu hụt, và biến thiên trong số các đối tượng bình thường ở tầm tế bào hoặc enzym, thời gian cần để xuất hiện các triệu chứng là từ 1 đến 3 tháng trong các nghiên cứu khác nhau. Những biểu hiện thiếu hụt tương quan với lượng dự trữ toàn phần nhiều hơn với nồng độ trong huyết tương hay trong máu. Những triệu chứng đầu tiên (đốm xuất huyết và bầm máu) xuất hiện khi kho dự trữ còn dưới 0,5g; nếu tiêu kiệt thêm nữa (lượng dự trữ còn 0.1 đến 0,5g) thì có triệu chứng sẽ gồm chảy máu chân răng, tăng sừng hóa, các nang lông tóc xung huyết, đau các khớp, hội chứng Sjögren, tóc xoắn lại và tràn dịch khớp. Nếu tình trạng cực kỳ tiêu kiệt (lượng dự trữ dưới 0,1g) thì sẽ xuất hiện khó thở, phù, vô niệu và bệnh thần kinh. Bệnh sau đó có thể tiến triển mau lẹ.

Các triệu chứng không được cải thiện chừng nào lượng dự trữ bình thường chưa được phục hồi, và liều điều trị càng cao thì hồi phục càng nhanh. Tuy vậy với liều nhỏ 6,5 mg trong một ngày lượng dự trữ có thể tính cỡ trở lại bình thường và tiếp theo là các triệu chứng được cải thiện.

Thiếu hụt lâm sàng Bệnh scorbut hiện nay có biểu hiện lâm sàng phần lớn tại các vùng cư dân nghèo khổ ở các đô thị. Tỷ lệ gia tăng xuất hiện ở lứa tuổi còn bú, 6 đến 12 tháng tuổi được nuôi bằng

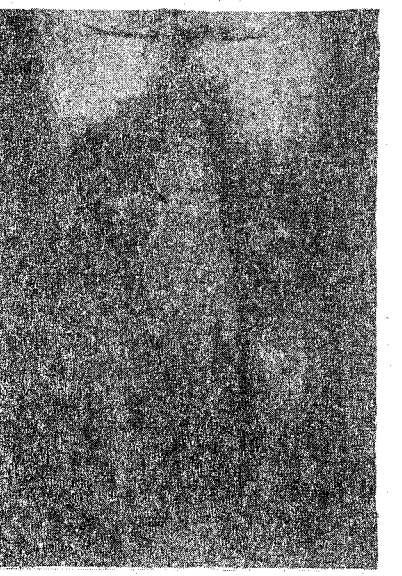
sữa hộp không được bổ sung trái cây hay rau do sai lầm hay lơ là của người mẹ. Một tỷ lệ cao khác xuất hiện ở lứa tuổi trung niên và người già, những người rụng răng sống đơn độc tự nấu ăn lấy đặc biệt dễ mắc bệnh scorbut. Bệnh scorbut có biểu hiện lâm sàng nặng hơn thực nghiệm, không nghi ngờ gì vì lý do những người mắc bệnh thường có thiếu hụt các thành phần khác trong thức ăn và vì các nhóm nguy cơ (trẻ còn bú và người cao tuổi) đặc biệt dễ mắc. Biểu hiện lâm sàng có những nét khác nhau giữa người lớn và trẻ em.

Ở người lớn, các triệu chứng gồm xuất hiện vết sần tăng sừng hóa quanh nang trong đó tóc bị gẫy từng mảng và bị che phủ xuất huyết quanh nang; ban bắt đầu ở mu chân sau trở thành đám bầm máu (hình 76-2); chảy máu trong cơ cánh tay và cẳng chân tiếp theo là nghẽn tĩnh mạch; chảy máu trong các khớp; chảy máu trong các nền móng tay; chảy máu lợi (dễ xuất hiện ở người còn răng) biểu hiện bằng sưng, dễ chảy máu, chảy máu, nhiễm trùng thứ phát và lỏng chân răng, vết thương lâu lành và vết thương mới lành bị toác; xuất huyết chấm máu trong nội tạng; và các thay đổi cảm xúc. Có thể xuất hiện các triệu chứng giống hội chứng Sjögren. Đến giai đoạn kết thúc thường có vàng da, phù và sốt cao, rồi co giật, sốc và tử vong nhanh chóng.

Ở trẻ con bú và thiếu niên, chảy máu trong màng các xương dài gây sưng và đau và có thể làm rời đầu xương. Xương ức có thể hõm vào trong khiến bờ xương sườn nhô lên (chuỗi hạt sườn của bệnh scorbut). Tử ban và bầm máu có thể xuất hiện trên da và xuất hiện các thương tổn ở lợi nếu răng đã mọc. Xuất huyết trong hành tủy, dưới màng nhện và trong sọ nhanh chóng dẫn tới tử vong nếu việc điều trị chậm trễ.

Thiếu máu từ nặng đến vừa là thường thấy cả ở trẻ em lẫn người lớn và thường là đẳng sắc và hồng cầu bình thường và do chảy máu vào các mô tế bào. Thiếu máu có thể là thể hồng cầu to và/ hoặc hồng cầu khổng lồ (một phần năm trong số bệnh nhân). Nhiều thực phẩm có chứa vitamin C cũng chứa folat, nên các chế độ ăn gây thiếu hụt vitamin C cũng gây thiếu hụt folat. Tuy vậy, thiếu hụt acid ascorbic còn dẫn tới hậu quả gia tăng quá trình oxy-hóa acid formyl tetrahydrofolic thành các sản phẩm chuyển hóa folat bất hoạt và có thể làm giảm kho dự trữ folat có hoạt tính. Người ta không rõ liệu những thay đổi trong phân bố và và dự trữ chất sắt có dính

Hình 76-2. Các tổn thương chảy máu và bầm máu ở một người mắc bệnh scorbut. (Ảnh chụp, của BS leonard L.Madison)



líu gì đến bệnh sinh thiếu máu không. Bất luận cơ chế ra sao, thiếu máu cũng được sửa chữa nếu cho ăn lại và bổ sung vitamin C và nếu thiết lập một chế độ ăn cân bằng.

Tại một số bệnh viện, việc định lượng nồng độ acid ascorbic trong tiểu cầu có giúp ích cho chẩn đoán bệnh scorbut và thường là dưới một phần tư trị số bình thường (52 ± 22 microgam/10^{10} tiểu cầu) Nồng độ vitamin trong huyết tương ít có tương quan với tình trạng lâm sàng (bảng 71-4). Ở trẻ còn bú, những thay đổi hình ảnh chụp rơn ghen xương có thể có ý nghĩa chẩn đoán. Bilirubin gián tiếp thường tăng. Tính giòn mao mạch không bình thường. Các thử nghiệm labô khác đều không có giá trị chẩn đoán.

Bệnh scorbut có khả năng gây tử vong cao; nếu chẩn đoán nghi ngờ phải lấy máu và khẩn trương tiến hành trị liệu bằng acid ascorbic - liều thông thường ở người lớn là 100 mg ba lần uống trong ngày cho tới 4g sau đó 100 mg mỗi ngày. Ở trẻ còn bú và trẻ em cho 10 đến 25 mg ba lần trong ngày là đủ. Đồng thời khởi sự cho một chế độ ăn giàu vitamin C. Chảy máu tự phát thường ngừng nội

trong 24giờ, cơ và xương nhanh chóng hết đau và tổn thương lợi sẽ lành nội trong 2 đến 3 ngày. Ngay cả các bầm máu và tụ máu lớn cũng mất đi trong 10 đến 12 ngày mặc dầu những thay đổi sắc tố tại các vùng có chảy máu rộng lớn có thể tồn tại hàng tháng. Nồng độ bilirubin huyết thanh trở về bình thường nội trong 3 đến 5 ngày và thiếu máu thường khỏi nội trong 2 đến 4 tuần.

VITAMIN A

Hóa sinh học Vitamin A (retinol) có thể được ăn vào hoặc được tổng hợp bên trong cơ thể từ các chất dạng caroten của cây (hình 76-1). Chất tiền thânvitamin A hiện diện trong các mô súc vật, và các nguồn cung cấp nhiều nhất là gan, sữa, và thận, nơi phần lớn vitamin A tồn tại dưới dạng este của acid béo. Các este được thủy phân trong khi tiêu hóa, được hấp thu dưới dạng tự do, lại được tái phát este-hóa với các acid béo bên trong niêm mạc ruột non và đi vào tuần hoàn cùng với các vi dinh dưỡng chấp bạch mạch. Các cơ chất dạng caroten để tổng hợp vitamin A, chủ yếu là caroten bêta, được có thể được hấp thụ hoàn toàn hoặc bị tách ra tại cầu nối kép trung tâm bên trong niêm mạc ruột (hoặc trong lòng ruột) để tạo thành hai phân tử hoặc retinaldehyd. Retinaldehyd tiếp theo đó bị khử bởi một men reductaza aldehyd thành retinol. Retinol bất cứ từ nguồn nào cũng đều được dự trữ dưới dạng este retinyl trong các tế bào như mô gan. Lượng dự trữ retinol bình thường trong cơ thể biến thiên từ 300 đến 900 mg.

Trước khi được giải phóng từ gan, este retinyl được thủy phân và alcohol tự do được huy động gắn vào một protein vận chuyển đặc hiệu, gọi là protein gắn retinol (RBP = Retinol - binding protein), để chuyển tới các mô tế bào ngoại vi. Trong thiếu hụt vitamin A, tự giải phóng RBP khỏi gan bị ức chế nên protein tích lại trong gan; nếu được bù, RBP nhanh chóng được giải phóng khỏi các kho dự trữ tiền thân. Con đường theo đó retinol được dị hóa và bài xuất không được xác định xấp xỉ lượng tương đương được bài xuất trong mật và nước tiểu.

Cơ chế tác dụng Chức năng được xác định rõ nhất của vitamin A là vai trò của nó trong thị giác; tại võng mạc, vitamin A tạo thành nhóm thay thế của một loạt các protein dạng ca roten cung ứng cơ sở phân tử cho hưng phấn thị giác. Ngoài ra, vitamin A còn cần cho tăng trưởng, sinh sản, và duy trì sự sống. Glycolipid retinol-phosphat manoza hiện diện trong đủ loại các màng tế bào, và vitamin đóng một vai trò sơ phát trong các phản ứng chuyển quá trình tổng hợp glycoprotein. Ý nghĩa quan trọng của glycoprotein đối với mỗi tế bào mang hàm ý rằng nó là một chức năng quan trọng không kém của vitamin.

Nhu cầu Nhu cầu theo khuyến nghị vitamin A hàng ngày được trình bày trong các bảng 70-1 và 70-2. Người ta cho rằng hiệu suất sử dụng để chuyển caroten bêta thành vitamin A ở người là một phần sáu (0,167). Các chất dạng caroten có hoạt tính tiền vitamin A, trung bình, có một nửa hoạt tính của caroten bêta. Khi có thai và khi mắc các bệnh kém hấp thu hoặc dự trữ tồi thì sử dụng thừa hoặc bài xuất tăng vitamin A có thể khiến nhu cầu tăng lên.

Gây thực nghiệm tiêu kiệt Nếu các đối tượng được ăn một chế độ thiếu hụt cả retinol lẫn caroten thì nồng độ trong huyết tương giảm xuống dưới 10 microg/dL, và lượng dự trữ trong cơ thể sẽ giảm đi một nửa so với giá trị chuẩn. Tình trạng thiếu hụt được biểu hiện bằng tăng sừng hóa nang lông, giảm thích ứng bóng tối, và những dị thường trên điện đồ võng mạc. Những thay đổi này sẽ được sửa chữa sau khi bổ sung 150 microgam retinol hoặc 300 microgam caroten bêta trong một ngày.

Thiếu hụt lâm sàng Bệnh lưu hành tại địa phương là do lượng vitamin và caroten tiền vitamin không đủ trong chế độ ăn và có thể là bao giờ cũng xảy ra kết hợp với thiếu hụt các chất dinh dưỡng khác hay biến chứng của các bệnh. Tại một số nước đang phát triển, thiếu hụt vitamin A là nguyên nhân chính gây mù lòa ở người trẻ tuổi và đó là hậu quả của việc không bổ sung vào chế độ ăn các là rau xanh hoặc các nguồn tiền vitamin và vitamin khác. Thiếu hụt vitamin A cũng có thể đi kèm thiếu dinh dưỡng protein - năng lượng, và ở đây thiếu hụt một phần là do có khuyết tật trong cơ chế giải phóng từ gan vì thiếu protein gắn retinol. Tại các nước phát triển, thiếu hụt vitamin A thường do kém hấp thu tại ruột (như trong bệnh ỉa chảy mỡ hoặc sau khi giải phẫu nối tắt ruột), dự trữ kém (bệnh gan) hoặc tăng hủy hoại hay bài xuất vitamin (protein-niệu). Thiếu hụt vitamin A cũng xảy ra ở người bệnh phải nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột là vì mất dự trữ vitamin A dài ngày vì truyền dịch tĩnh mạch.

Mù đêm là triệu chứng sớm nhất của thiếu hụt vitamin, tiếp theo là những thay đổi thoái hóa trong

võng mạc. Màng tiếp hợp mất trở nên khô (chứng khô mắt) và xuất hiện các màng xám nhỏ có bề mặt nổi bọt (điểm Bitôt). Các thương tổn ban đầu này có thể nghiêm trọng hơn trong thiếu hụt vitamin A là loét và hoại tử giác mạc (nhuyễn giác mạc) gây thủng, viêm nội nhãn cầu và mù. Người bệnh cũng có thể khô da và tăng sừng hóa ở da.

Nồng độ vitamin A trong huyết tương không đáng tin cậy cho việc đánh giá lượng dự trữ trong từng trường hợp. Định lượng khả năng thích nghi bóng tối, đo độ tối giác võng mạc và ghi điện võng mạc là những chỉ báo đáng tin cậy của lượng dự trữ vitamin A song cần có nhân viên được huấn luyện và trang bị đắt tiền; do vậy, chẩn đoán thường dựa vào một chỉ số cao nghi ngờ ở trẻ em thiếu dinh dưỡng hoặc ở người bệnh có những yếu tố tố bẩm sinh đã biết có khả năng gây ra bệnh này.

Mù đêm và những thay đổi nhẹ ở kết mạc đáp ứng tốt với liều vitamin A 30.000 đơn vị quốc tế (đvqt) mỗi ngày, dùng trong một tuần. Thương tổn giác mạc cần một trị liệu khẩn cấp và liều điều trị thường dùng là 20.000 đvqt cho một kilogam thể trọng mỗi ngày, trong 5 ngày.

VITAMIN E

Hóa sinh học Tám loại tocopherol xuất hiện tự nhiên đều mang hoạt tính vitamin E. Cấu trúc của anpha-tocopherol là tocopherol phân bố rộng rãi nhất và có hoạt tính mạnh nhất, được trình bày trong hình 76.1. vitamin được hấp thu từ đường dạ dày - ruột theo một cơ chế tương tự như đối với các vitamin tan trong mỡ khác và đi vào dòng máu qua bạch mạch lúc đầu có kèm theo các vi dưỡng chấp và sau đó với lipoprotein bêta. Thực vậy, các nồng độ huyết tương tương quan mật thiết với các nồng độ lipid trong huyết tương. vitamin được dự trữ trong tất cả các mô tế bào, nên các kho dự trữ trong mô tế bào có thể bảo vệ chống lại sự thiếu hụt trong các giai đoạn dài. Chừng ba phần tư lượng vitamin được bài xuất trong mật và sự cân bằng được bài xuất dưới dạng glucuronid trong nước tiểu. Các sản phẩm chuyển hóa có cấu trúc quinon (kể cả một cấu trúc tương tự như ubiquinon) thấy hiện diện trong các mô tế bào.

Cơ chế tác dụng Vitamin có thể tác động như một tác nhân chống oxy-hóa thay vì một đồng yếu tố đặc hiệu. Dại để là nó ức chế phản ứng oxy-hóa các thành phần thiết yếu trong tế bào và ngăn ngừa sự hình thành các sản phẩm độc do oxi-hóa. Các chất chống oxy-hóa khác như selen, các acid amin có sulfua cả nhóm ubiquinon có thể đảo ngược được các triệu chứng do thiếu hụt vitamin E gây ra.

Nhu cầu Nhu cầu hàng ngày được ước tính là 10 đến 30 mg (bảng 70 - 1 và 70 - 2). Các chế độ ăn chứa nhiều acid béo không no thì làm tăng và các chế độ làm ăn chứa các chất chống oxy - hóa thì làm giảm nhu cầu... vitamin được phân bố rộng rãi trong thực phẩm thành thử chưa bao giờ người ta nhận ra một tình trạng thiết hụt tiên phát ở những trẻ em và người lớn khỏe mạnh cả - trẻ sơ sinh có nồng độ chừng một phần năm nồng độ của người mẹ, hàm ý việc truyền qua rau thai kém, song sữa người (trái với sữa bò) có nồng độ đủ đáp với nhu cầu của trẻ còn bé.

Thực hiện gây thiếu hụt Trong các công trình dài hạn gây tiêu kiệt vitamin E, thì nồng độ vitamin E chỉ giảm đáng kể sau nhiều tháng ăn chế độ thiếu hụt mà thôi. Không có biểu hiện thiếu hụt nào được phát hiện ở những người tình nguyện bình thường cả, điều này khiến người ta khó xác định tocopherol là một vitamin ở người.

Thiếu hụt lâm sàng Trong bối cảnh lâm sàng thích hợp, thiếu hụt vitamin E thấy đi kèm với một hội chứng kín đáo. Kém hấp thu ruột có thể gây thiết hụt tất cả các vitamin tan trong mỡ kể cả vitamin E, nên những đứa trẻ mắc bệnh gan ứ mật mạn tính tỏ ra đặc biệt dễ mắc bệnh do kém hấp thu vitamin E kết hợp với tình trạng vitamin bị giữ lại trong huyết tương do có kèm tăng lipid máu, thành thử các kho dự trữ trong mô tế bào có thể bị tiêu kiệt mặc dầu nồng độ tocopherol bình thường trong huyết thanh. Thực vậy, tỷ số vitamin E huyết thanh trên lipid toàn phần trong huyết thanh là một chỉ số thường được dùng để đánh giá tình trạng thiếu hụt vitamin E. Các biểu hiện thiếu hụt gồm mất phản xạ, rối loạn dáng đi, giảm cảm giác cảm thụ bản thân và cảm giác rung động, có kèm thoái hóa cột sau của tủy sống, mất chọn lọc các trục có khẩu kính lớn và myelin-hóa trong các dây thần kinh ngoại biên và xuất hiện các dạng hình cầu trong các nhân mảnh dẻ và nhân chêm ở não.

Điều trị bằng uống 50 đến 100 đvqt mỗi ngày có hiệu lực nhất nếu khởi sự sớm trong tiến trình của bệnh.

VITAMIN K Vitamin K gồm một vòng quinon gắn

vào một chuỗi bên (được đánh dấu R trong hình 76-1) nó biến thiên tùy theo nguồn gốc vitamin; vitamin K_1 (phylloquinon) hiện diện trong phần lớn các loại rau dùng làm thức ăn, nhất là trong các lá rau xanh, và vitamin K_2 do các vi khuẩn ruột sản xuất ra. Nhiều thành phần có hoạt tính vitamin K có cấu trúc liên quan đến thành phần đơn giản hơn, 2 - methyl - 1, 4 - naphthoquinon (menadion). Menadion được hình thành trong ruột bằng cách lấy đi chuỗi bên của vitamin do vi khuẩn ruột sản xuất. Sau khi hấp thu, menadion được chuyển thành menaquinon có hoạt tính trong cơ thể. vitamin là một hợp phần của một hệ enzym trong tiểu thể được chuyên biệt hóa có tác dụng carboxyl - hóa gama sau khi sao chép acid glutamic trong các protein của huyết tương, xương, thận, và nước tiểu kể cả các protein tiền thân đối với các yếu tố đông máu VII, IX, X và có lẽ cả V. Chết do chảy máu trong các tình trạng thiếu hụt xảy ra trước khi thiếu hụt các protein carboxyl - hóa khác bộc lộ trên lâm sàng.

Trong các điều kiện bình thường, chừng 80 phần trăm vitamin K được hấp thu từ ruột non vào bạch mạch của ruột. Vì các dạng vitamin K xuất hiện tự nhiên tan trong chất béo và ít được dự trữ trong cơ thể, nên thiếu hụt có thể xảy ra kết hợp với các bệnh ảnh hưởng đến hấp thu chất béo. Ngoài ra, điều trị dài ngày bằng các thuốc có thể tạm thời loại trừ vi khuẩn ruột như một nguồn vitamin K. Các thuốc chống đông warfarin làm giảm prothrombin-máu bằng cách ức chế carboxyl-hóa gama protein tiền thân.

Trẻ sơ sinh có chiều hướng thiếu hụt vitamin K và có nhiều yếu tố đông máu nồng độ thấp trong huyết tương trong phức hợp prothrombin. Những thiếu hụt như vậy bắt nguồn từ các kho dự trữ ít ỏi vitamin K lúc mới đẻ, chưa xác lập vi khuẩn chứa trong ruột và một chế độ ăn ít vitamin.

Phải tiến hành định hướng prothrombin theo thường quy trước khi giải phẫu hay sổ thai. Các đối tượng có nồng độ prothrombin dưới 70 phần trăm mức bình thường phải được dùng vitamin K. Có thể phân biệt thiếu hụt vitamin K với giảm prothrombin-máu của bệnh gan bằng cách định lượng chất tiền thân prothrombin không carboxyl-hóa tích tụ trong huyết tương trong thiếu hụt vitamin.

THỪA VITAMIN

Các vitamin tan trong mỡ được dự trữ với mức độ khác nhau trong cơ thể và do vậy chắc là dễ gây tác hại hơn nếu dùng thừa; các tình trạng thừa vitamin D (xem chương 337) và A đặc biệt là có nhiều nét đặc trưng. Các vitamin tan trong nước dễ dàng được bài xuất trong nước tiểu và chỉ được dự trữ trong một phạm vi giới hạn. Hậu quả là, các tình trạng nhiễm độc đối với các vitamin này chỉ xuất hiện khi dùng liều cao trong thời gian dài.

VITAMIN A VÀ CAROTEN

Tăng caroten-máu Tăng caroten-máu là hậu quả do ăn quá nhiều các chất tiền thân vitamin A có trong thực phẩm, nhất là cà rốt. Thừa caroten không gây tác hại gì ngoại trừ ảnh hưởng thẩm mỹ; sự thể tăng caroten - máu không gây thừa vitamin A chỉ ra rằng sự chuyển caroten thành vitamin A phải được điều hòa. Tăng caroten-máu biểu hiện bằng da có màu vàng, mà nơi vàng nhất là gan bàn tay và gan bàn chân và bằng một mầu vàng tương ứng của huyết thanh. Mầu vàng của da có thể phân biệt với chứng vàng da ở chỗ củng mạc vẫn giữ màu trắng. Những người bệnh thiểu năng tuyến giáp đặc biệt dễ mắc. Loại bỏ cà rốt khỏi chế độ ăn sẽ nhanh chóng làm biến mất mầu vàng. Da ngả màu vàng cũng có thể do tiêu thụ quá nhiều các trái cây và rau khác có màu vàng.

Nhiễm độc vitamin A Tình trạng thừa vitamin A có thể do tình cờ ăn quá nhiều (gan gấu châu cực) do những người đi săn hoặc nhà thám hiểm, là hậu quả của chứng ăn uống dở hơi, hoặc như một phản ứng phụ của trị liệu không thích hợp. Nhiễm độc cấp diễn do một liều cao duy nhất gồm các triệu chứng đau bụng, buồn nôn, nôn, nhức đầu, hoa mắt, chóng mặt, bơ phờ, chậm chạp, phù gai thị và ở trẻ còn bú thì thóp phồng và vài ngày tiếp theo bong da toàn thân rồi hồi phục. Nhiễm độc mạn tính xảy ra sau khi uống 40.000 đơn vị hoặc nhiều hơn mỗi ngày trong thời gian kéo dài và nét đặc trưng là đau xương và khớp, lồi xương nhiều nơi, rụng tóc, môi khô và nứt nẻ, chán ăn, tăng áp lực nội sọ lành tính, sốt nhẹ, tụt cân và gan lách to. Phát hiện labô duy nhất có giá trị chẩn đoán là tăng vitamin trong huyết thanh, chủ yếu dưới dạng este retinyl. Nồng độ protein gắn retinol bình thường, và lượng vitamin A thừa trong máu tuần hoàn kết hợp với lipoprotein. Bệnh khỏi nhanh nếu bỏ đi

vitamin trong chế độ ăn.

VITAMIN E Một số người đã dùng vitamin E liều tương đối cao trong thời gian kéo dài mà không gây tác hại rõ. Một số người khác thì đưa ra đủ loại các lời than phiền không đặc hiệu như khó chịu , than phiền về đường dạ dày ruột, nhức đầu và có lẽ cả cao huyết áp nữa. Tuy vậy, ngộ độc thực sự có vẻ xuất hiện trong hai tình huống ở các đối tượng uống các thuốc chống đông và ở trẻ còn bú đẻ non. Với liều cao, vitamin E có thể đối kháng một cách rõ rệt chống vitamin K và ức chế thời gian prothrombin; hiện tượng này dẫn tới một nguy cơ thực sự của các thuốc uống chống đông . Người ta báo cáo trẻ đẻ non được tiêm vitamin E thấy xuất hiện cổ trướng có kèm gan lách to, vàng da ứ mật, tăng urê-máu và giảm tiểu cầu.

VITAMIN K Các thức ăn bổ sung có nhiều vitamim K có thể ngăn chặn hiệu quả của các thuốc uống chống đông và nếu cho người có thai uống thì có thể gây vàng da cho trẻ mới đẻ.

PYRIDOXIN Phần lớn người trưởng thành có thể tiêu thụ gấp 10 lần liều được khuyến nghị 2mg pyridoxin mỗi ngày mà không thấy có tác hại gì. Tuy vậy, có nhiều bệnh thần kinh ngoại vi đã xuất hiện sau khi uống nhiều gam mỗi ngày trong nhiều ngày; các triệu chứng gồm thất điều, tê cóng quanh miệng, tay chân vụng về và các dấu hiệu gồm mất cảm giác tư thế và cảm giác rung động mà không ảnh hưởng đến các phản xạ hay chức năng cảm giác. Hồi phục diễn ra chậm sau khi ngừng liều thấp hơn (25 mg mỗi ngày) có thể đối kháng các tác dụng của levodopa trong bệnh Pakinson và làm giảm các tác dụng chống co giật của phenytoin.

VITAMIN C Vitamin C được sử dụng rộng rãi trong liệu pháp vitamin *vì lý do yêu cầu dùng các liều cao* vitamin (một gam hoặc hơn mỗi ngày) có tác dụng ngăn ngừa hoặc giảm bớt các triệu chứng của bệnh cảm lạnh. Tuy vậy, trong các công trình có kiểm soát, không thấy khác biệt có ý nghĩa về sự xuất hiện, tính nghiêm trọng hoặc thời gian kéo dài của bệnh ở những đối tượng được dùng thuốc vờ đối chiếu với các đối tượng dùng vitamin. Việc sử dụng vitamin theo kiểu này không được đảm bảo và có lẽ không khôn ngoan. Dùng dài ngày ascorbic với các liều nói trên có thể ngăn cản hấp thu vitamin B12, gây acid uric niệu, và tạo điều kiện hình thành sỏi oxalat ở thận. Ngoài ra , dùng liều cao làm gia tăng xuất hiện các enzym chuyển hóa trong thai và có thể gây ra bệnh scorbut phản ứng ở những đứa con mà người mẹ đã dùng vitamin C liều cao khi có thai. Tuy vậy, các liều dược lý (200mg mỗi ngày) có thể sửa chữa những dị thường bạch cầu ở người bệnh có hội chứng Chediak - Higashi (xem chương 56).

NIACIN Liều cao niacin đã được dùng để điều trị bệnh tăng cholesterol - máu và đôi khi cho các mục đích khácVitamin này làm giải phóng histamin, mà đến lượt mình lại có thể gây đỏ bừng, ngứa, và các rối loạn dạ dày ruột và có thể khiến bệnh hen nặng thêm. Chứng dày lớp gai đen có thể xuất hiện. Với liều 3g một ngày, người ta đã báo cáo là niacin làm tăng acid uric trong huyết thanh và tiêu glucoza lúc đói.

77. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CÁC YẾU TỐ VI LƯỢNG

PHÂN LOẠI VÀ CHỨC NĂNG

"Yếu tố vi lượng" gồm các kim loại trong các dịch sinh học với nồng độ dưới một microgam cho một gam trong lượng khô. Phần lớn chúng là các chất dinh dưỡng thiết yếu đối với loài người (bảng 77-1). Các yếu tố khác (As, Ni, Sn, V, Si) là những yếu tố thiết yếu đối với một số cây và/ hoặc loài có xương sống gồm các loài có vú và có thể cũng cần cho người. Các chức năng của các yếu tố vi lượng và các chất khác, các kim loại phong phú hơn (Na, K, Ca, Mg) được xác định, một phần, bởi tích điện của chúng, tính di động và các hằng số gắn với các "giá gắn" (ligands)(*) sinh học. Các yếu tố trong một nhóm (Na, K) gắn lỏng lẻo vào các "ligand" mang điện tích âm và có thể vượt qua các màng tế bào mà không bị trở ngại đáng kể. Chúng được sử dụng bởi các hệ thống sống như là những vật mang điện tích để dẫn truyền các xung động điện dọc theo các dây thần kinh, v.v. Các yếu tố trong một nhóm thứ hai (Mg, Ca) tạo thành các phức hợp có tính ổn định vừa phải song không gắn chặt với các enzym, các

(*) Ligand = một phân tử hữu cơ cho các điện tử hoặc buộc để tạo thành các cầu nối đồng hóa trị phối hợp với các ion kim loại, chẳng hạn như oxy gắn với nguyên tử sắt trung tâm của hemoglobin .Chú thích của ND theo Dorland's Medical Dictionary.

acid nucleic và các "giá gắn" khác. Chúng tác động như những "tác nhân khởi phát" ("triggers") sinh hóa học làm thay đổi và/ hoặc kiểm soát các chức năng của những phân tử này, ví dụ Ca ảnh hưởng đến co bóp và thư giãn cơ. (chương 357). Các yếu tố trong một nhóm thứ ba (Fe, Zn, Cu và các kim loại khác) tạo thành các phức hợp mạnh, ổn định cùng với và trở thành các hợp phần chức năng chỉnh hợp của enzym (bảng 77-1)

Bảng 77-1. Nhu cầu và chức năng các yếu tố vi lượng ở người

Yếu tố	Nhu cầu mg/ngày*	Toàn phần g/70kg thể trọng	Lượng+ Máu µg/dl	Huyết thanh µg/dl	Các chức năng sinh hóa chọn lọc	Enzym Lớp	Thí dụ
Fe	10-20	4,0	45000	100	Chuyển vận oxy	Oxidoreductaza	Oxidaza sắc tố tế bào
Zn	15-20	3,0	800	100	Tổng hợp và hóa giáng acid nucleic và protein, chuyển hóa alcohol	Transferaza, hydrolaza lyaza,izomeraza ligaza, oxydoreductaza	Carboxipeptidaza alohol dcydrogenaza, phosphataza kiềm
Cu	2-6	0,25	10	100	Tổng hợp hemoglobin, chuyển hóa mô liên kết, phát triển xương	Oxidoreductaza	Superoxid dismutaza, ferroxidaza (ceruloplasmin)
Co	0,0001	1,1	0,02	0,0007	Chuyển hóa methionin	Transferaza	Homocystein methyltransferaza
Mn	2-5	0,02	0,09	0,06	Phosphoryl-hóa oxy-hóa; acid béo, chuyển hóa mucopolysaccharid, và cholesterol	Oxidoreductaza hydrolaza ligaza	Diaminoxidaza, pyruvat, carboxylaza
Mo	0,15-0,5	0,07	1,5	0,07	Chuyển hóa xanthin	Oxidoreductaza	Xanthimoxidaza
Se	0,05-0,2	(-)	20	13	Chống oxy -hóa	Oxidoreductaza transfferaza	Glutathion peroxydaza
Ni	(-)	(-)	2,5	0,1	Ổn định cấu trúc ARN?	Oxidoreductaza hydrolaza	Ureaza
Cr	0,005-0,2	0,0006	(-)	0,02	Gắn insulin vào tế bào chuyển hóa glucoza		

(*) Nhu cầu có thể khác nhau tùy nhóm tuổi và trạng thái sinh lý, ví dụ có thai

+ Các giá trị bình thường được báo cáo thay đổi tùy theo các khác biệt về chuẩn bị chọn mẫu, công cụ phân tích, và những lượng nhỏ hiện diện trong các chất liệu sinh học.

(-) Các trị số được báo cáo thay đổi hoặc chưa được cung cấp.

THIẾU HỤT HOẶC NHIỄM ĐỘC KIM LOẠI

Hết thảy các kim loại đều có thể gây bệnh do thiếu hụt mất cân bằng, hoặc do độc tính. Thiếu hụt thường do ăn không dự trữ hoặc do ăn đủ nhưng có các yếu tố điều kiện hóa khác. Các thiếu hụt có thể do kém hấp thụ kim loại trong các bệnh tiêu chảy mạn tính, phẫu thuật cắt đoạn ruột non, hoặc do tạo thành các phức hợp kim loại với các thành phần trong chế độ ăn thành ra không dễ dàng được hấp thụ, ví dụ giữa phytat và Zn. Các tình trạng thiếu hụt cũng có thể do mất nhiều qua nước tiểu, dịch tụy, hoặc các chế tiết ngoại tiết khác hoặc do mất cân bằng chuyển hóa vì lý do các tương tác đối kháng hay hiệp đồng giữa các kim loại với nhau. Chẳng hạn, dùng nhiều Ca sẽ làm giảm hấp thụ Zn và gây thiếu hụt kẽm tương tự, Mo và Cu cạnh tranh giữa chúng với nhau; gia súc ăn thừa Mo dẫn tới thiếu hụt Cu được đặc trưng bởi tiêu chảy và gầy mòn. Các biểu hiện được chứng minh các thiếu hụt yếu tố vi lượng ở người ngoại trừ sắt, trước đây hiếm, song đã được thừa nhận ngày càng nhiều nếu tiến hành dinh dưỡng hoàn toàn ngoài đường ruột (TPN) (chương 75). Tiêu chuẩn lâm sàng để nhận biết các trạng thái thiếu hụt gồm giảm các thành phần kim loại trong máu, huyết thanh, tóc lông và/hoặc các dịch và các mô tế bào khác tiếp cận được, những thay đổi hoạt độ các enzym kim loại, và những dấu hiệu và triệu chứng đặc trưng (bảng 77-2).

Hậu quả nhiễm độc tùy thuộc dạng hóa học, lượng ăn vào, con đường vào cơ thể, "giá gắn" (ligands) sinh học kết hợp với kim loại, phân bố mô tế bào, nồng độ đạt được, và tốc độ bài xuất. Các cơ chế độc tính gồm ức chế hoạt độ enzym bằng cách gắn vào các cặn dư acid amin thiết yếu, những thay đổi chức năng và cấu trúc acid nucleic, những suy giảm tổng hợp protein, các tác dụng đến tính thấm của màng và ức chế quá trình phosphoryl-hóa. Độc tính kim loại ở người bệnh phải tiến hành thẩm tích thận mạn tính và nghiêm trọng vì lý do tần số và tích nghiệm trong của các biến chứng và vì lý do số lượng các kim loại có dính líu như Al, Zn, Cu, Ni, và Sn (chương 221). Chẳng hạn, ngay cả khi chỉ hiện diện ở dạng vết trong các dịch thẩm phân thì Al vẫn thường được hấp thụ vào máu và tích lũy trong não, xương, và các mô tế bào dạng hồng cầu, gây mất năng lực thần kinh, xương và các rối loạn huyết học. Những rối loạn này bao gồm khó chịu, mất trí nhớ, loạn giữ tư thế, sa sút trí tuệ, máy giật cơ, và các biểu hiện khác của bệnh não chuyển hóa kể cả co giật và chết. Có thể xuất hiện nhuyễn xương không đáp ứng với vitamin D, gãy xương, đau cơ, suy yếu và thiếu máu. Bằng chứng có tăng nồng độ Al trong huyết tương sau khi dùng deferoxamin có giá trị chẩn đoán.

CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CÁC KIM LOẠI ĐẶC HIỆU

Kẽm Hấp thụ kẽm tại ruột non giảm đi do các sợi, phytat, phosphat Ca và Cu. Ngược lại, acid amin, peptid, iodoquinol và tác nhân bắt giữ (chelate) khác làm tăng hấp thụ Zn. Bài xuất Zn chủ yếu diễn ra thông qua các chất chế tiết của tụy và ruột. Gần 99 phần trăm lượng Zn toàn cơ thể nằm trong các tế bào, số còn lại ở trong huyết tương và các dịch ngoài tế bào. Zn huyết thanh, mà chừng 70 phần trăm gắn lỏng lẻo vào albumin và các protein khác, là nguồn cung cấp kim loại đáp ứng cho các nhu cầu tế bào. Thành phần Zn huyết thanh bình thường ra không biến thiên song giảm nếu ăn hay hấp thụ giảm (như trong bệnh *viêm ruột non cục bộ*) hoặc nếu thải nhiều qua nước tiểu (như trong hội chứng thận hư; trong xơ gan hoặc các trạng thái giảm albumin- máu; trong khi dùng penicillamin hoặc các tác nhân bắt giữ khác, trong các tình trạng dị hóa cao như sau chấn thương, bỏng hoặc phẫu thuật; và trong thiếu máu tan huyết và bệnh hồng cầu hình liềm). Zn huyết tương cũng giảm đi trong pha cấp diễn của nhồi máu cơ tim, các bệnh nhiễm trùng. Sự sút giảm này có thể do phân bố lại từ huyết tương sang các mô tế bào và có thể có vai trò trung gian của ACTH, cortisol, và/ hoặc một protein bạch cầu (chất trung gian bạch cầu nội sinh). Thiếu hụt lâm sàng có thể biểu hiện do sự sút giảm này trong thành phần huyết thanh. Nhu cầu Zn của thai đang phát triển, ở người phụ nữ có thai, và đứa trẻ đang lớn hay thanh niên cao hơn đàn ông trưởng thành hoặc phụ nữa không có thai. Do vậy, các nhóm đối tượng trên dễ bị tiêu kiệt Zn hơn. Thiếu hụt Zn ở

súc vật có chửa có thể dẫn tới thiếu hụt Zn thai nhi, đưa tới tỷ lệ tử vong cao hoặc gây ra các dị hình bẩm sinh của gần như toàn bộ các hệ cơ quan. Thiếu hụt Zn đã không được mô tả ở phụ nữ có thai, nhưng đã có báo cáo gặp ở thanh niên ăn đất, người bệnh được tiến hành nuôi hoàn toàn ngoài đường ruột mà không được bổ sung Zn (xem chương 75), và ở người bệnh có khuyết tật di truyền lặn tự thân của bệnh ruột có viêm da đầu chi. Trong bệnh này, thiếu hụt Zn trong huyết tương có thể là hậu quả của một khuyết tật trong hấp thụ Zn. Các triệu chứng thường khởi phát khi đứa trẻ còn bú mắc bệnh phải cai sữa mẹ chuyển sang ăn sữa bò. Zn còn có thể đóng một vai trò trong việc duy trì khẩu vị bình thường và trong quá trình lành vết thương.

Các mô tế bào có tốc độ tái tạo tế bào cao gồm da, niêm mạc dạ dày-ruột, tế bào sụn, sinh tịch bào và tế bào tuyến bụng, đặc biệt dễ bị ảnh hưởng (bảng 77-2). Những dị thường của da (tăng sừng hóa, chứng á sừng, viêm da đầu chi và rụng lông tóc) thì cần được nghĩ tới khả năng thiếu hụt Zn. Sự phân bố thường thấy các thương tổn sừng hóa là các vùng dễ bị chấn thương (khuỷu tay, đầu gối), nhưng thương tổn có thể xuất hiện tại các vùng khác. Các thương tổn sừng hóa có thể thành mụn mủ hoặc đóng vảy, đỏ, các màng vảy. Nhiễm trùng bội nhiễm do nấm hoặc vi khuẩn là hình dạng phổ biến.

Nhiễm độc do hít phải khói Zn (những thợ hàn), do uống nhầm hoặc tiêm tĩnh mạch. Hít phải nồng độ cao. Khói oxid kẽm gây ra một bệnh cấp diễn gọi là *sốt do khói kim loại*, biểu hiện bằng sốt, rét run, vã mồ hôi, nhức đầu, ho và tăng bạch cầu. Các dịch thẩm phân có thể bị ô nhiễm Zn do băng dính được dùng trên các cuộn thẩm phân hoặc do các ống có dòng điện một chiều. Nét đặc trưng của hội chứng nhiễm độc do thẩm phân là thiếu máu, sốt và các rối loạn hệ thần kinh trung ương (bảng 77-2). Lượng Zn gây ra nhiễm độc làm giảm hóa ứng động, thực bào, ẩm bào và kết tụ tiểu cầu.

Đồng- Gan, thận, tim và não có hàm lượng đồng cao nhất. Hơn 90 phần trăm Cu huyết tương thấy kết với ceruloplasmin, còn 60 phần trăm ở trong hồng cầu thì gắn với men superoxid dimutaza. Con đường chế tiết chính là qua mật. Nồng độ Cu huyết thanh bình thường ra là hằng định. Nồng độ này gia tăng ở người bệnh nhồi máu cơ tim cấp diễn, bệnh bạch cầu, các u rắn, các bệnh nhiễm trùng, xơ gan do tăng áp lực tĩnh mạch cửa hay do ứ mật, nhiễm sắc tố mô, nhiễm độc tuyến giáp và các rối loạn mô liên kết. Hậu quả của các nồng độ gia tăng này chưa được biết. Trái lại, giảm nồng độ Cu huyết tương xảy ra trong hội chứng thận hư, Kwashiorkor, bệnh thoái hóa gan nhân đậu Wilson. (xem chương 311), nhiều bệnh tiêu chảy có kèm kém hấp thụ, và các bệnh khác kèm tăng chế tiết hay giảm tổng hợp ceruloplasmin.

Trẻ còn bú thiếu tháng được nuôi bằng các chế độ ăn thiếu Cu thấy giảm nồng độ Cu và ceruloplasmin trong huyết tương, thiếu máu rối loạn sắc tố da và lông tóc và chậm phát triển tâm lý vận động. Thiếu hụt Cu ở những người được nuôi hoàn toàn ngoài ruột thì gây thiếu máu và giảm bạch cầu hạt.

Một rối loạn chuyển hóa Cu phức tạp hơn xuất hiện trong bệnh Menkes, một rối loạn di truyền lặn liên kết với thể nhiễm sắc X. Ruột bắt giữ Cu ở mức bình thường và thành phần Cu mô tế bào thay đổi; thành phần Cu trong các tế bào ruột thận và da (tế bào xơ non) bình thường hoặc tăng, còn thành phần Cu trong huyết thanh, gan, não và (chắc là) các tế bào thành mạch thì giảm. Thành phần ceruloplasmins và các hoạt độ của một số enzym Cu (ví dụ men amminoxidaza mô liên kết) cũng giảm. Cảnh tượng lâm sàng tương tự thiếu hụt Cu do dinh dưỡng ở các súc vật ngoại trừ thiếu máu thì không xảy ra (bảng 77-2). Người bệnh có lông tóc xoăn và giảm lượng chất tạo keo chín muồi và giảm elastin khiến các phình mạch tách ra làm vỡ tim đột ngột, gây khí thũng và rỗ xương. Tử vong thường xảy ra trong 5 năm đầu. Ăn thừa đồng hoặc thẩm phân bằng nước có ô nhiễm Cu cũng gây ngộ độc. Các triệu chứng cấp diễn gồm thiếu máu tan huyết, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Suy thận và suy gan và các rối loạn hệ thần kinh trung ương tinh cờ có thể xuất hiện (bảng 77-2) là những triệu chứng điển hình của hội chứng nhiễm độc Cu trong bệnh thoái hóa gan nhân đậu (bệnh Wilson) (xem chương 311).

Bảng 77-2. Rối loạn chuyển hoá kim loại ở người

Nhân tố	Thiếu hụt	Độc tính *
Fe	Thiếu máu	Suy gan, đái tháo đường, teo tinh hoàn, viêm khớp, tim to, bệnh thần kinh ngoại biên, tăng sắc tố
Zn	Chậm lớn, rụng tóc, viêm da, tiêu chảy, rối loạn miễn dịch, ngừng lớn, rối loạn tâm lý, giảm sinh tinh trùng, dị hình bẩm sinh	Loét dạ dày, ngủ lịm, viêm tụy, thiếu máu, sốt, buồn nôn, nôn, hô hấp nguy kịch, xơ phổi
Cu	Thiếu máu, chậm lớn, sừng hóa, khuyết tật và tăng sắc tố lông tóc, hạ thân nhiệt, những thay đổi thoái hóa trong chất elastin động mạch chủ, thoái hóa tâm trí, thay đổi xương kiểu scorbut.	Viêm gan, xơ gan, run rẩy, thoái hóa tâm trí, vòng Kayser-Fleischer, thiếu máu tan huyết, rối loạn chức năng thận (hội chứng giống Fanconi)
Mn	Rối loạn chảy máu (tăng thời gian prothrombin)	Hội chứng giống viêm não, hội chứng kiểu Parkinson, loạn tâm thần, bệnh bụi phổi
Co	Thiếu máu (thiếu hụt Vit. B12)	Tim to, bướu cổ
Mo	Ung thư thực quản?	Tăng acid uric-máu?
Cr	Giảm dung nạp glucoza?	Suy thận, viêm da (nghề nghiệp), ung thư phổi
Se	Tim to, suy tim, xung huyết, thoái hóa cơ vân	Rụng tóc và móng bất thường, dễ xúc động, mệt mỏi, hơi thở hôi
Ni	?	Viêm da (nghề nghiệp), carcinoma phổi và mũi, hoại tử gan, viêm phổi
Si	Rối loạn sớm phát triển xương	Viêm phổi, u hạt, xơ hóa
F	Rối loạn cấu trúc xương và răng	Men răng đổi màu, buồn nôn, đau bụng, nôn, tiêu chảy, tetani, trụy tim mạch

** Các triệu chứng tùy thuộc con đường vào và phân bố các mô tế bào (xem trong bài).*

Cobalt Co là một thành phần của vitamin B_{12} và hội chứng thiếu hụt cả vitamin này (xem chương 286). Liều dược lý của Co gây tạo máu. Dùng dài ngày Co khiến tuyến giáp mất khả năng bắt giữ iodua làm phát sinh bướu giáp. Tim to, suy tim có tràn dịch màng tim, đa hồng cầu, to tuyến giáp và các dị thường thần kinh đã được báo cáo như những biểu hiện của độc tính Co ở những người nghiện bia mà người ta cho thêm vào

để làm một chất ổn định làm xủi bọt. Co tích lũy trong tim tạo thành một phức hợp với acid lipoic và ngăn cản các phản ứng khử carboxyl-hóa là những phản ứng cốt lõi đối với chuyển hóa acid pyruvic và acid béo.

Mangan Mn tác động vừa như một tác nhân hóa các enzym vừa như một hợp phần của các enzym kim loại (bảng 77-1). Các khuyết tật của khung xương, hệ thần kinh trung ương và các hệ tuyến sinh dục xuất hiện trong thiếu hụt Mn ở súc vật. Con người nhận được đủ Mn trong các chế độ ăn bình thường thành thử hội chứng thiếu hụt hiếm xảy ra. Trong một trường hợp được báo cáo, người ta ghi nhận có tăng thời gian prothrombin, không đáp ứng với vitamin K. Trong huyết thanh, Mn gắn vào transmanganin. Mn được bài xuất trước hết trong mật và các chất chế tiết của tụy.

Mn huyết thanh tăng tiếp theo nhồi máu cơ tim và giảm vì những lý do không rõ, ở những trẻ có cơn co giật. Những người thợ mỏ hít nhiều loại Mn trong thời gian dài thấy xuất hiện suy nhược, chán ăn, vô cảm, nhức đầu, bất lực, co rút bắp chân, rối loạn tiếng nói và đôi khi thậm chí còn có các triệu chứng nhiễm độc nặng hơn (bảng 77-2).

Selen Se là một hợp phần của men glutathion peroxidaza và đóng một vai trò mấu chốt trong việc kiểm soát chuyển hóa oxy, nhất là trong quá trình xúc tác sự phân rã H_2O_2, kim loại này cần cho sự lớn lên của các tế bào xơ non ở người và các tế bào khác trong môi trường nuôi cấy mô. Ngoài ra, Se chữa khỏi hoặc ngăn ngừa bệnh Keshan một hội chứng mang tính lưu hành địa phương tại tỉnh Vũ Hán(?) (Keshan) ở Trung quốc nơi mà đất có thể thiếu hụt kim loại. Những nét đặc trưng của bệnh Keshan là hoại tử nhiều ổ cơ tim và giảm thành phần Se trong máu và huyết thanh. Tính nghiêm trọng về mặt lâm sàng thay đổi từ loạn nhịp nặng và sốc tim đến thể nhẹ chỉ tim to là một phát hiện duy nhất. Các bệnh cơ ngoại vi có thể xuất hiện như một hậu quả của thoái hóa cơ (bảng 77-2).Trẻ em và phụ nữ đang cho con bú đặc biệt dễ nhạy cảm, Se bảo vệ súc vật khỏi một số các chất hóa học sinh ung thư và các tác nhân virus; chưa xác định được vai trò trong ngăn ngừa ung thư ở người. Se gắn Cd, Hg và các kim loại khác và giảm nhẹ các tác dụng độc hại của chúng, thậm chí mặc dầu các nồng độ kim loại đo được vẫn ở mức cao.

Nhiễm độc Se xảy ra ở súc vật song người ăn rau trồng nơi đất chứa thành phần Se cao thì không thấy mắc bệnh. Ngộ độc Se đã được báo cáo là do uống nước chứa nhiều loại này.

Các nhân tố vi lượng khác *Silicon* hiện diện trong xương và da có thể có một vai trò trong gắn chéo chất tạo keo. Thiếu hụt kim loại này ở các súc vật gây hậu quả làm chậm lớn, xuất hiện sớm dị thường xương và giảm thành phần hexosamin trong đầu các bản xương và thân xương. Không thấy mô tả thiếu hụt Si ở người. Hít phải các phân tử nhỏ SiO_2 gây ra u hạt và xơ hóa mạn tính ở phổi (bệnh bụi Silic phổi) (xem chương 204).

Fluor là một thành phần cấu tạo răng và xương. Nó ngăn ngừa sâu răng, và dùng cho những người mắc bệnh loãng xương đã làm tăng xương được khoáng hóa (xem chương 339). Các biến chứng dài hạn do những người bệnh đó ăn vào gồm vôi hóa các dây chằng xương và gân. Ăn fluo dài ngày còn gây ra bệnh nhiễm fluo, mà nét đặc trưng của hội chứng này là suy yếu, sút cân, thiếu máu, xương dòn, và ngà răng có vệt (nếu ăn vào thời kỳ đang tạo men răng). Ngộ độc cấp diễn, như ở một số ngộ độc côn trùng, gây đau bụng dữ dội, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và hạ calci máu . Tình cờ có thể xảy ra cơn tetani và ngừng tim phổi. Thiếu hụt bất cứ chất nào trong số các chất *As, Ni,thiếc* và *vanadi* đều gây ra các biểu hiện bệnh lý trong các cây và một số con vật có xương sống. Vai trò của chúng trong sức khỏe ở người không được xác định.

Mục 5. Bệnh ung thư

78. CÁC NGUYÊN LÝ VỀ UNG THƯ

MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây, đã có những thành tựu to lớn trong việc tìm hiểu cơ sở sinh học và sinh hóa của ung thư. Nói như vậy không có nghĩa là vấn đề các bệnh ung thư đã được giải quyết. Những tiến bộ trong việc điều trị ung thư của người lớn đã được thực hiện dần dần và tập trung vào các bệnh ác tính có đặc điểm là không nhậy cảm nhiều với bức xạ và hóa trị liệu như bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính nguyên phát, bệnh ác tính tăng sinh lympho, ung thư tinh hoàn, vú. Những phương pháp điều trị mới bao gồm miễn dịch trị liệu và các yếu tố cảm ứng trưởng thành tế bào bình thường còn ở trong phạm vi thực nghiệm và đã được nghiên cứu một cách rất tích cực. Trong lúc chờ đợi, các công trình nghiên cứu về các chất có thể tác động qua lại với chất gây ung thư, qua cơ chế điều hòa các gen, các yếu tố sinh trưởng và các thụ thể của chúng đã được bắt đầu thực hiện. Việc nghiên cứu có sử dụng các kỹ thuật công nghệ học hiện đại ứng dụng vào di truyền học và miễn dịch học có thể dẫn đến sự phát triển các chất chống ung thư cho phép nhanh chóng đem ra thử trên lâm sàng. Điều này có thể làm được vì sự hiểu biết về bệnh ung thư với tính cách là một quá trình bệnh lý dựa vào cách nhìn mới xem ung thư như một rối loạn di truyền mắc phải.

Chương này giới thiệu đại cương về sinh học, nguyên nhân và những hậu quả lâm sàng của quá trình ung thư sau đó mô tả các phương pháp cho phép chẩn đoán, phân giai đoạn hoặc sự lan rộng hoặc di căn nội chung. Việc điều trị ung thư được đề cập trong chương sau, còn chi tiết cách xử lý bệnh nhân mắc ung thư sẽ được trình bày trong các chương dành cho từng bệnh thuộc các cơ quan này.

Định nghĩa

Các từ ung thư, tân sản, bệnh ác tính thường được dùng song song trong các tài liệu y học cũng như trong nhân dân. Bệnh ung thư có 4 đặc điểm nói lên các tế bào ung thư khác các tế bào bình thường như thế nào.

1. Tính clon: Trong phần lớn các trường hợp ung thư xuất phát từ một tế bào gốc duy nhất, tăng sinh thành một dòng tế bào ác tính.

2. Tính độc lập: Sự phát triển không có kiểm soát tế bào, không chịu ảnh hưởng của tác nhân vật lý hoặc hóa học của môi trường.

3. Giảm biệt hóa: Mất sự biệt hóa tế bào được phối hợp bình thường.

4. Di căn: Các tế bào ung thư phát triển khả năng sinh sản một cách gián đoạn và lan tới các bộ phận khác của cơ thể.

Những thuộc tính giống hệt nhau cho mỗi đặc điểm nói trên có thể biểu hiện ở những tế bào bình thường không phải ung thư trong một số thời điểm đặc biệt. Ví dụ trong thời gian sinh phôi và lên sẹo nhưng ở tế bào ung thư, tính chất này không phải lúc và quá mức. Quá trình tế bào bình thường chuyển sang tế bào có những đặc tính nói trên gọi là chuyển dạng ác tính.

VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Một phần ba người sống ở Hoa Kỳ có thể có ung thư. Tỷ lệ sống sót tương đối sau 5 năm (tức là khả năng không chết do ung thư trong 5 năm sau chẩn đoán) đã tăng dần đến gần 50% nhờ những thành tựu đạt được trong chẩn đoán sớm và trong điều trị bệnh này. Dù sao ung thư vẫn đứng hàng thứ nhì trong các nguyên nhân gây tử vong ở Hoa Kỳ sau các bệnh tim mạch. Hai mươi phần trăm người Mỹ chết vì ung thư, tức là 450.000 tử vong vào năm 1984. Một nửa trường hợp tử vong là do ung thư ở ba bộ phận hay gặp nhất: phổi, vú và ung thư đại-trực tràng . Ung thư phổi là ung thư phổ biến nhất ở nam, còn ở nữ là ung thư vú. Ung thư đại-trực tràng có tỷ lệ như nhau ở cả hai giới.

Bảng 78-1. Ước lượng số trường hợp mới mắc và tử vong do ung thư ở các vị trí chủ yếu- Hoa Kỳ 1984

Vị trí ung thư	Số trường hợp	Tử vong
Phổi	139.000	121.000
Đại-trực tràng	130.000	59.000
Vú	116	38
Tuyến tiền liệt	76.000	25.000
Tử cung	55.000*	10
Đường mật	57-000	19.000
Miệng	27.000	9.000
Tụy tạng	25.000	23.000
Bệnh bạch cầu	24.000	17.000
Buồng trứng	18.000	12.000
U sắc tố	18.000 +	7.000

** Kể cả ung thư cổ tử cung. Nếu tính cả các carcinoma tại chỗ thì số lượng các trường hợp sẽ (99.000) vượt quá.*

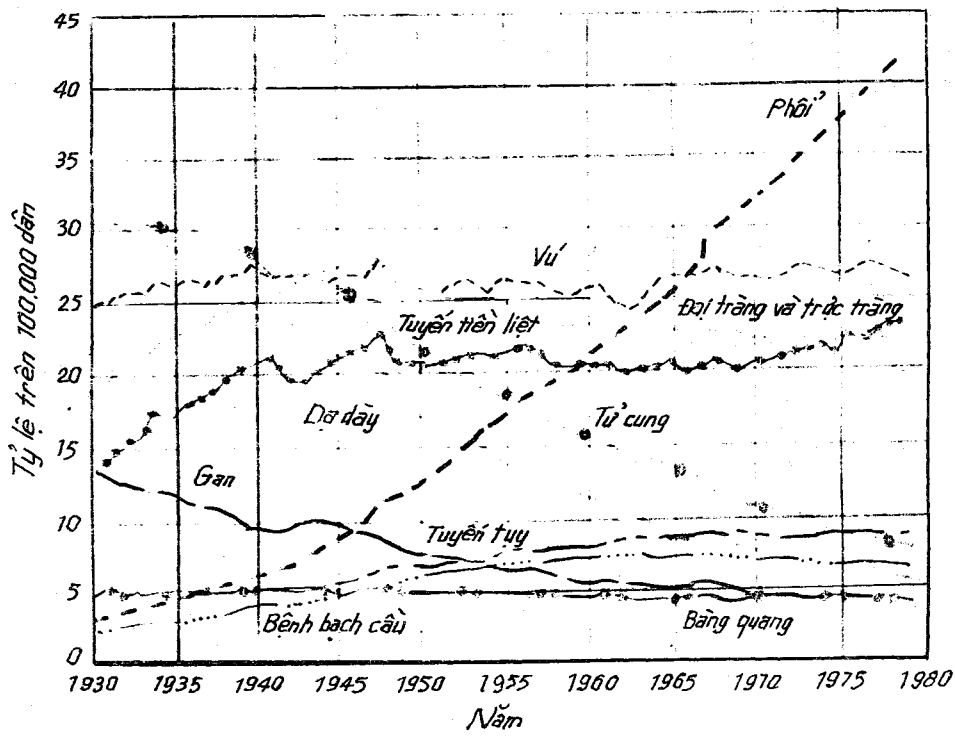
+ Những trường hợp mới của ung thư da (trừ u hắc tố) là vào khoảng 400.000.

Chú thích = Các ước tính đều dựa vào các tỷ lệ do NCI SEER cung cấp 1973-1979.

Thông tin do Hội Ung thư HoaKỳ cung cấp hàng năm cho biết các tỷ lệ bệnh mới phát hiện và tỷ lệ tử vong do các loại ung thư hay gặp nhất • Bảng 78-I và hình 78-1 chỉ phản ánh một phần nhỏ toàn bộ thông tin hiện có. Cần đặc biệt lưu ý đến số người tử vong tăng lên với ung thư phổi so với tỷ lệ tử vong giữ như cũ mà còn có phần giảm đi trong một số bệnh ác tính khác như hình 78-1 đã chỉ rõ.

Trong trường hợp điển hình ung thư được thầy thuốc phát hiện nhờ thấy có hiện tượng lồi bất thường hoặc khối u gây nên bệnh hoặc sinh sản ra các phân tử có hoạt tính hóa sinh hoặc tăng thể tích tại chỗ xâm lấn các tổ chức xung quanh hoặc ở xa. Triệu chứng của bệnh phụ thuộc vào các phân tử đặc hiệu và vị trí của u. Lịch sử tự nhiên của mỗi loại ung thư tương đối đặc hiệu và mô tả xác đáng tiến triển lâm sàng của một quá trình ác tính riêng biệt. Việc thiết kế một kế hoạch điều trị thích hợp với một bệnh nhân có bệnh ác tính nào đó là tùy thuộc việc đánh giá diện lan rộng, sự hiểu biết về lịch sử tự nhiên và các khả năng điều trị hiện có đối với loại ung thư liên quan.

Hình 78-1. Tỷ lệ tử vong do ung thư theo vị trí bệnh ở HoaKỳ từ 1930 đến 1979 (do Hội Ung thư Hoa Kỳ tổng hợp dựa trên các số liệu do Trung tâm quốc gia thống kê y tế và Cục điều tra dân số cung cấp



SINH HỌC VÀ SINH HÓA HỌC TẾ BÀO UNG THƯ

Vì mọi tế bào của một cơ thể đều bắt nguồn từ một noãn duy nhất nên chúng đều mang mã di truyền giống nhau. Sự tăng sinh và biệt hóa của những tế bào này thành một phôi và trích cơ thành liên quan đến sự biểu hiện của vốn gen có sắp xếp và có lựa chọn. Việc kiểm soát sự biểu lộ gen được hoàn tất là nhờ các tương tác phân tử còn chưa được biết rõ khả dĩ được điều biến một phần là do các ảnh hưởng hóa học từ môi trường. Vốn gen gồm thông tin cho phép các tế bào triển thành clon, hoạt động ở mức độ độc lập khác nhau cho phép biệt hóa và phi biệt hóa và cho phép di chuyển từ một bộ phận này sang một bộ phận khác của cơ thể theo một cách có sắp xếp. Ở người lớn quá trình lên sẹo hoạt hóa sự biểu lộ của các thuộc tính này của tế bào theo một cách "giống phôi" hơn nhưng đặt dưới sự kiểm soát có phối hợp chặt chẽ. Trong các trường hợp bệnh ác tính, quá trình kiểm soát bình thường bị phá vỡ hoặc bị bỏ qua đi tắt hoặc quá mức vì hoạt động bất thường của một nhóm gen rất đặc biệt (gây ung thư) còn một tầm quan trọng rất lớn trong việc điều hòa các hoạt động tế bào. Sẽ trở lại chi tiết hơn về các yếu tố gây ung thư ở chương 59.

Tính chất clon

Nghiên cứu kỹ về di truyền tế bào đối với các thể nhiễm sắc ở pha giữa lấy từ các tế bào ung thư cho phép có một số lượng thông tin khá lớn về quá trình ung thư hóa. Hiện nay đã rõ là trên thực tế một khối u đặc và đa số bệnh máu ác tính có những biến đổi trong biểu hình nhân di truyền từ quần thể các tế bào u. Trong những tế bào này có thể nhiễm sắc trên các vị trí mới cũng như những chỗ vào hoặc khuyết đoạn thể nhiễm sắc hoặc các thể nhiễm sắc nguyên vẹn. Tổn thương biểu hình nhân đặc hiệu thường xuất hiện trong một thành phần đáng kể của toàn thể nhiễm sắc philadelphie (Ph^1) quan sát thấy ở 85% bệnh nhân có bệnh bạch cầu thể lympho cấp mà thấy chuyển vị tương tự, người ta cho là bệnh bạch cầu này là một chuyển dạng bất thường của LMC (loại này tiến triển dần thành một bệnh bạch cầu thể tủy cấp trong đa số trường hợp). Có những sắp xếp lại thể nhiễm sắc đặc hiệu đã được mô tả trong một số ung thư của người.

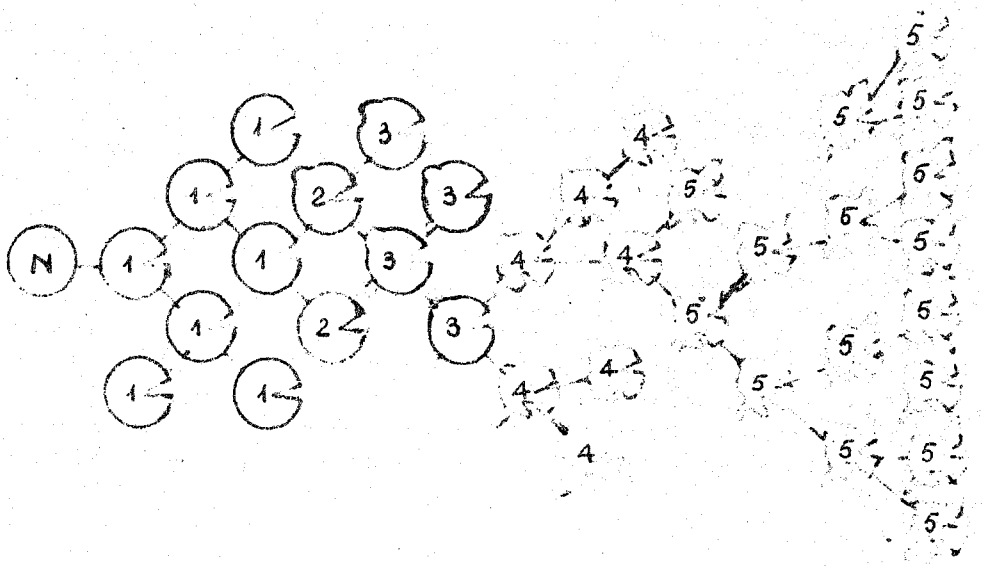
Sự hiện diện của những bất thường về biểu hình nhân một dạng trong tất cả các tế bào của một u là bằng chứng đáng tin cậy của nguồn gốc clon của u. Ngược lại, những rối loạn thể nhiễm sắc có thể dùng làm nhân chứng rằng có một trạng thái ung thư chung trong các tế bào cá thể.

Có một sự phù hợp rõ rệt giữa vị trí của một số yếu tố gây ung thư tế bào người và những điểm gẫy trong các chuyển vị thể nhiễm sắc của các bệnh ác tính ở người. Không những thế, trong nhiều trường hợp các vị trí đó tương ứng với các ổ xung yếu của thể nhiễm sắc. Việc xử lý các nuôi cấy tế bào bằng các yếu tố ức chế các quá trình sửa chữa ADN gây nên các sứt mẻ của thể nhiễm sắc ở một số lớn ổ nhiều hơn ở các ổ khác. Một giả thuyết hấp dẫn hiện đang được nghiên cứu cho là có một sự liên quan giữa các hiện tượng đó và cho rằng những sắp xếp lại thể nhiễm sắc có thể gây nên hoạt hóa các yếu tố gây ung thư tế bào. Ví dụ, trong các u lympho Burkitt, việc chuyển vị đặc hiệu giữa các thể nhiễm sắc 8 và 14 đặt gen tế bào *myc* ở cạnh vị trí các chuỗi nặng của globulin miễn dịch, một điểm hoạt hóa gen trong lympho bào bình thường.

Các công trình về biểu lộ đặc hiệu của các isoenzym trong glucoza 6 phosphat dehydrogenaza một enzym được một gen khu trú trên thể nhiễm sắc X mã hóa, trên những bệnh nhân dị hợp tử đã đem lại những chứng cứ bổ sung cho nguồn gốc clon của phần lớn ung thư, xuất phát từ một tế bào nguyên thủy duy nhất. Nghiên cứu đồng thời các isoenzym của glucoza 6 phosphat dehydrogenaza và biểu hình nhân trên các bệnh nhân bị LMC đã chứng minh có những rối loạn clon trong các tế bào dòng hồng cầu, tủy và mẫu tiểu cầu những cả trong các tế bào lympho B nữa cho phép nghĩ rằng bệnh ác tính này bắt nguồn từ một tế bào gốc chung cho mọi dòng tế bào.

Trong lúc có nhiều bằng chứng thuyết phục về nguồn gốc ung thư xuất phát từ các tổn thương gen xảy ra trong một tế bào duy nhất thì các tổn thương gen di truyền bổ sung thường xuất hiện , dẫn đến sự hiện diện một hỗn hợp không đồng đều các hệ dưới clon trong một quần thể tế bào u trưởng thành tăng sinh đủ để có thể phát hiện được bằng lâm sàng. Tính chất không đồng đều có thể được chứng minh bằng cách thử các đặc điểm khác nhau của các lớp dưới quần thể làm nên u; ví dụ những rối loạn phụ của biểu hình nhân, độ nhạy cảm với các thuốc và khả năng di căn đa dạng, những khác biệt trong tốc độ sinh trưởng và sự có mặt hay không có mặt của các thụ thể hormon hoặc glycoprotein bề mặt đặc

Hình 78-2. Mô hình giản đơn về phát triển clon. Tế bào N bình thường thay đổi gen giả thuyết được nêu lên ở đây thay đổi thứ nhất không dẫn đến phát triển ác tính nhưng thay đổi thứ hai phát triển thành ác tính. Thay đổi thứ ba gây thêm hư tổn thay đổi thứ tư cho khả năng lan tràn và gây di căn. Thay đổi thứ năm gây kháng với hóa trị liệu. Mỗi thay đổi đều có thể kèm theo sự gia tăng các tổn thương của biểu hình nhân làm tăng thêm xu hướng bội không chỉnh trong quá trình tiến triển clon sau này.



biệt. Tuy nhiên với thời gian, sự tích lũy tăng tiến của các rối loạn di truyền ở các quần thể dưới u gây nên, một cách điển hình, các thay đổi biểu hiện hết sức quan trọng mà hậu quả lâm sàng có thể hoặc là sự phát triển kháng với một cách điều trị trước đó vẫn tác dụng, hoặc là sự gia tăng lan tràn di căn. Sự xuất hiện một rối loạn thể nhiễm sắc mới trên các bệnh nhân có một LMC Ph^1 dương tính báo hiệu xuất hiện một thời kỳ tăng triển của bệnh dẫn đến tử vong. Hình 78-2 nêu lên một mô hình giản đơn về sự tiến triển clon đó. Còn cần phải xác định vào thời điểm nào trong lịch sử của một ung thư điển hình, có hiện tượng phát triển clon .Trình tự các tổn thương di truyền có thể xuất hiện sớm sau đó lan tràn các lớp dưới quần thể chọn lọc từ một hỗn hợp tế bào không đồng nhất khi các hoàn cảnh thay đổi. Mặt khác các tổn thương gen có thể xuất hiện thời gian trước đó một ít so với các tổn thương phát hiện được qua các biến đổi của đáp ứng tế bào ung thư.

Sau khi khám phá ra các yếu tố gây ung thư tế bào, các dẫn chứng xuất hiện ngày càng nhiều chứng tỏ việc hoạt hóa một hoặc nhiều gen đó có lẽ là biểu hiện ở mức phân tử sự phát triển clon của các dưới quần thể tế bào ung thư. Một loại cơ thể gen ngoài chuyển vị có thể gây hoạt hóa các yếu tố gây ung thư tế bào. Các cơ chế đó bao gồm sự khuyếch đại gen hoặc sự xen vào các chất tăng hoạt về sao chép ở bên cạnh hoặc có mối nối bắt ngang với một yếu tố gây ung thư tế bào, phối hợp hay không với các đột biến, nucleotid đặc biệt của trình tự ADN của chất gây ung thư. Nhiều biến đổi không được phát hiện qua quan sát biểu hình nhân nhưng có thể thấy được qua nghiên cứu các mẫu tiêu hóa của ADN tế bào bằng các enzym hạn chế hoặc nghiên cứu trình tự ADN.

Tính tự động

Tác động của môi trường ảnh hưởng đến tăng sinh các tế bào bình thường được đi tắt khi có quá trình chuyển sang ác tính. Có thể chứng minh hiện tượng này bằng một loạt thực nghiệm cho thấy qua nhiều cách, khả năng của các tế bào ung thư tiếp tục tăng sinh trong các điều kiện mà bình thường không xảy ra. Các test đó được trình bày trong bảng 78-II.

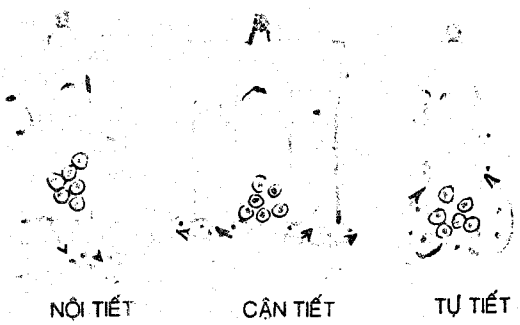
Bảng 78-2. Phát hiện thực nghiệm chuyển dạng ác tính

Test	Tế bào thường	Tế bào chuyển dạng
Khả năng một tế bào duy nhất hình thành những tập đoàn trong dịch treo aga	âm	dương
Ức chế tùy theo tỷ trọng tăng sinh tế bào ở dịch nuôi cấy	dương	âm
Số lượng các thế hệ có được bằng phân chia liên tục trong dịch nuôi cấy	có hạn khoảng 50	vô hạn
Cần thiết có huyết thanh hoặc yếu tố sinh trưởng	Bao giờ cũng cần	ít hoặc không
Khả năng sinh trưởng bằng Ghép ngoại vật	âm	dương

Ít nhất trong thời gian đầu, các ung thư của người có tính độc lập tương đối hơn là tuyệt đối. Những thí nghiệm nổi tiếng của Huggins và các công sự trong những năm 50 đã dẫn đến một hình thức điều trị mới ung thư chịu ảnh hưởng của sự lệ thuộc ban đầu đối với một số u về tác động bình thường của các hormon sinh dục. Việc chuyển một tình trạng nhạy cảm sang một tình trạng kháng đối với điều trị nội tiết trong nhiều ung thư. Tuyến tiền liệt hoặc vú, là một bằng chứng rõ ràng của sự tăng tính độc lập qua trung gian tiến triển clon.

Nhiều dòng tế bào ung thư có thể tăng sinh trong các môi trường nuôi cấy không đáp ứng với điều kiện thêm vào đó một hỗn hợp chứa 3 đến 5 yếu tố phát triển chủ yếu đó là yếu tố sinh trưởng EGF (epidermal growth factor) yếu tố sinh trưởng từ các tiểu cầu (PDGF) protein mang trans ferrin và insulin. Các tế bào ác tính cũng có thể không cần đến các yếu tố cơ bản đó. Một trong các cơ chế, chứng minh trong thực nghiệm và có thể có tầm quan trọng trong lâm sàng, cho sự sinh sản một yếu tố sinh trưởng (hoặc một yếu tố tương đương) trong các tế bào ung thư, một hiện tượng gọi là tự tiết (autocrine sécrétion). Trong hoàn cảnh đó một Glycoprotein do tế bào ung thư tiết ra có thể có khả năng liên kết với một thụ thể bề mặt tế bào ung thư dẫn đến sự kích thích (hình 78-3). Yếu tố sinh trưởng đầu tiên ung thư tự tiết đã được mô tả là "yếu tố sinh trưởng chuyển dạng anpha" tương đương với yếu tố sinh trưởng EGF. Trong những hoàn cảnh đó, tế bào u có thể hoạt hóa một quá trình sinh hóa nội tại thuộc vào sự cố định một yếu tố sinh trưởng đặc biệt vào một thụ thể bề mặt tế bào, đi tắt bỏ qua hoàn toàn sự cần thiết của một tác nhân khởi phát sinh trưởng.

Hình 78-3. Sơ đồ nội tiết, cận tiết và tự tiết. Các yếu tố sinh trưởng peptid được thể hiện giản đơn hóa dưới dạng bất hoạt ở bên trong tế bào. Các vùng gần tròn dẫy lên, biểu hiện các ổ thụ thể (trích từ M--B-Sporn, GF Todaro, N Engl, J, Med 303-878, 1980).



Giảm biệt hóa

Mất biệt hóa bình thường là một trong những đặc điểm cần thiết nhất trong chẩn đoán mô học tính chất ác tính. Trong lúc các tế bào ung thư bình thường có một vài đặc điểm hình thái học giống tế bào bình thường , chúng có những thay đổi tế bào học và tổ chức học dễ phát hiện với kính hiển vi quang học. Các tế bào có xu hướng có một nhân to với chất nhiễm sắc thấy rõ và các hạt nhân lồi lên. Cùng nhận thấy có tăng số lượng gián phân bất thường và các tế bào khổng lồ chứa nhiều nhân phản ánh hiện tượng lệch bội lẻ (aneuploidy) và/hoặc thất bại gián phân. Tầm quan trọng của các thay đổi hình thái học có liên quan chặt chẽ một cách điển hình với sự lan rộng xâm nhập bệnh hoặc với tiềm năng di căn của u. Hình ảnh mô học của tính chất ác là sự mất trật tự kèm biến một phần hay toàn bộ cấu trúc tổ chức bình thường một số dạng

có thể gợi ý hình thành không hoàn toàn một số cấu trúc như các tuyến hoặc các nhung mao, ngay cả ở các ung thư ít biệt hóa.

Mặc dầu danh từ không được sử dụng theo nghĩa đó, hiện tượng giảm biệt hóa có thể thể hiện ở mức sinh hóa dưới hình thức tăng nội tiết tố hoặc các peptid có liên quan đến nội tiết tố có sự điều hòa bằng các cơ chế bình thường kiểm soát ngược không phù hợp (ví dụ như sản xuất quá mức cocticosteroit do một u thượng thận) hoặc sự tổng hợp không phải thuộc tính của loại tế bào liên quan nếu các tế bào được biệt hóa một cách bình thường (ví dụ sản xuất ACTH do khối u carcinoma phổi). Trong loại trường hợp này vốn gen của các tế bào ác tính được biểu lộ một cách không thích hợp. Một ví dụ khác là sự sản xuất không kiểm soát được của các immunoglobulin (chuỗi đầy đủ hoặc không đầy đủ) do các bệnh ác tính xuất phát từ các lymphocyt B.

Các dạng tổ chức học bất thường nhưng không có đầy đủ các điều kiện cho phép nói là giảm biệt hóa được gọi là rối loạn biệt hóa. có thể quan sát thấy loại hình này trong các tình trạng "tiền ung thư" ví dụ ở bờ viền biểu mô phế quản của những người hút thuốc lá. các rối loạn này thường có thể hồi phục được. Việc đình chỉ thuốc lá có thể làm bình thường hóa biểu mô phổi trong 5 năm.

Di căn

Danh từ này bao gồm một số nét kiểu hình trong đó sự phối hợp gây các vấn đề lâm sàng có thể là nguyên nhân tử vong của bệnh ung thư. Các tế bào mất khả năng bám và khu trú hạn chế vào trong tổ chức, lan đến các vị trí lân cận, thực hiện sự thâm nhập và thoát khỏi mạch máu và tự nó có thể tăng sinh tại chỗ vùng chung quanh một cách bất thường. Các biến đổi tính chất sinh trưởng kèm theo các rối loạn sinh hóa có khả năng sinh hiện tượng di căn. Các ung thư thâm nhập có thể tiết ra một loại enzym làm hư hại các tổ chức trong đó có men collagenaza và hydrolaza của thể tiểu bào. đã chứng minh được có sự sản xuất ra các chất hoạt hóa plasminogen dẫn đến tăng tốc độ tiêu fibrin, ngược lại, các chất tiền đông máu có thể được giải phóng chung quanh các tế bào ung thư vào các thời điểm có sự kết dính từng chỗ của tế bào có thể là nguyên nhân của sống sót. Trong các điều kiện thực nghiệm trong đó các tế bào ung thư có xu hướng chọn một cơ quan đặc biệt để làm ổ ưu tiên cho di căn, các phân tử bề mặt của các tế bào di căn hình như có một áp lực đối với hệ mạch máu nuôi cơ quan đích đặc biệt đó. Một số lớn các giai đoạn sinh hóa được nêu lên coi như liên quan đến sự tuần tiến của một ung thư được tạo nên từ clon tăng sinh đồng nhất đến một khối u từ các quần thể tế bào phụ không đồng nhất, trong đó một số được tích lũy toàn bộ các enzym và phân tử bề mặt cần thiết cho khả năng gây di căn. Có lẽ vì lý do này mà tỷ lệ di căn thấp vào lúc sinh trưởng ung thư sớm mặc dầu thực tế chứng minh các tế bào ác tính thường được giải phóng một cách liên tục và một số lượng lớn vào tuần hoàn xuất phát từ một u. Những chất có thể ức chế các giai đoạn chủ yếu của quá trình di căn có một tầm quan trọng lớn trong danh sách các thuốc chống ung thư.

Hình như trong sự tuần tiến clon của một ung thư đã gây nên những rối loạn sinh hóa hoặc sinh lý cho phép có một mức độ độc lập lớn, một sự gia tăng mức độ giảm biệt hóa và một khả năng gây ung thư lớn nhất nên người ta gọi hiện tượng đó là "tiến triển clon" và so sánh lý thuyết về tiến hóa của Darwin khi áp dụng vào hoàn cảnh này ở tầm tế bào.

NGUYÊN NHÂN

Sự phân bố tỷ lệ mắc ung thư thay đổi theo giới, dân tộc và hoàn cảnh địa dư. Hơn nữa, loại ung thư cũng thay đổi với tuổi tác. Các yếu tố di truyền và những thay đổi về môi trường bên trong, quanh tế bào giải thích một số khác biệt ghi nhân được trong tỷ lệ mắc các bệnh ác tính. Rõ ràng là, theo các công trình ngiên cứu dịch tễ học, các thay đổi trong ăn uống và tiếp xúc với các nhân tố hóa học hoặc vật lý xuất xứ từ môi trường bên ngoài góp phần vào sự phát triển các ung thư. Các chất của môi trường có quan hệ với tỷ lệ mắc bệnh ung thư có thể xếp thành ba loại lớn - Các tia xạ, các chất hóa học và các virus.

Các yếu tố di truyền Đối với phần lớn các bệnh ác tính thường gặp, tỷ lệ bệnh mới phát hiện ung thư tăng lên trong những người có tiền sử gia đình bị ung thư so với những người trong gia đình không có ai bị ung thư, nói chung tỷ lệ từ 1 đến 3. Nguy cơ này có thể tăng lên đạt tỷ lệ gấp 25 đến 30 lần hơn ở quần thể chứng trong một số nhóm bệnh nhân trong gia đình có người bị ung thư vú hoặc đại tràng. Ngoài ra cũng có một số bệnh di truyền

hiểm dẫn đến hoặc một nguy cơ cao hơn xuất hiện một ung thư đặc biệt hoặc sự hiện diện của các tổn thương tiền ung thư các loại có thể tiến triển thành một bệnh ung thư thực sự.

Các bệnh ung thư có tính chất di truyền (bảng 78- 3) có thể là biểu hiện duy nhất của khuyết tật di truyền hoặc vào trong một hội chứng rộng bao gồm nhiều rối loạn của sự phát triển. Kiểu di truyền của các bệnh này thường thuộc loại tự thân trội có độ biểu hiện khác nhau một nửa các con của bệnh nhân có những bệnh đó có thể chịu sự di truyền của các khuyết tật gen.

Bảng 78-3. Các bệnh ung thư di truyền

I. Ung thư di truyền

U nguyên bào võng mạc.
Bệnh đa u tuyến nội tiết (hội chứng Werner)
U tế bào ưa crôm và carcinoma lõi tuyến giáp trạng (hội chứng Sipple).
U hóa thụ thể (chemodectoma)
Bệnh polyp đại tràng.
Hội chứng Gardner.

II. Trạng thái tiền ung thư

A. Hội chứng loạn sản phôi.

Bệnh u xơ thần kinh
Xơ củ xám
Hội chứng Von Hippel-Lindau
Bệnh lồi xương
Hội chứng Peutz-Jeghers
Hội chứng đa u loạn sản phôi Owden

B. Bệnh da di truyền

Bệnh khô da nhiễm sắc tố.
Bạch tạng
Hội chứng Werner
Loạn sản biểu bì dạng hột cơm.
Bệnh bong biểu bì bọng
Loạn sừng bẩm sinh.

C. Hội chứng thể nhiễm sắc dễ gẫy

Hội chứng Bloom.
Hội chứng Fanconi.

D. Hội chứng thiếu hụt miễn dịch

Mất điều hòa giãn mao mạch.
Hội chứng Wiskott-Aldrich.
Hao hụt miễn dịch xuất hiện muộn.
Vô gammaglobulin huyết gắn với X

Trích từ J. F. Frauneni, Jr - in JF - Holland, E - Frei.

Các trạng thái tiền ung thư đã được tập hợp thành bốn loại chính theo Fraumeni (bảng 78-3). Các hội chứng loạn sản phôi di truyền theo kiểu tự thân trội. Bệnh u xơ thần kinh chuyên dạng sa cơm. Bệnh da di truyền là các bệnh di truyền tự thân lặn hiếm ở ngoài da. Các hội chứng thể nhiễm sắc mỏng manh biểu hiện dưới dạng thể nhiễm sắc không ổn định và sự sắp xếp lại biểu hình nhân giao lép; các bệnh nhân này có tỷ lệ cao bệnh bạch cầu cấp. Mất điều hòa giãn mao mạch là một dạng thiếu hụt miễn dịch mắc phải, cũng thuộc loại có thể nhiễm sắc dễ gây những bệnh nhân có thiếu hụt miễn dịch mắc phải hoặc di truyền đều có tỷ lệ cao mắc bệnh ung thư nhất là các bệnh ác tính tăng sinh lympho. Nòi giống cũng thuộc các yếu tố di truyền đều có một vai trò trong tỷ lệ mắc bệnh ung thư nhưng việc nhận định các thông tin dịch tễ học thường khó vì có nhiều tác động kinh tế xã hội và môi trường tham gia. Tỷ lệ mới mắc bệnh ung thư cũng như tỷ lệ tử vong do ung thư đều cao ở người da đen so với người da trắng ở Mỹ, sự khác biệt này là do tỷ lệ ung thư của nam giới da đen cao hơn. Cũng có thể do phát hiện bệnh muộn hơn và điều trị kém nhưng cũng chỉ đúng một phần, không phải là tất cả, giải thích sự khác biệt về tỷ lệ sống sót. Vai trò quan trọng của các yếu tố môi trường đã được chứng minh khi nhận thấy có sự khác biệt về tỷ lệ mắc ung thư ở người châu Á sống ở Hawai hoặc ở California.

Các bức xạ

Người ta ước lượng có ít nhất 3% bệnh nhân ung thư là do tiếp xúc với bức xạ. Bức xạ có thể lấy đi các điện tử của các nguyên tử gọi là bức xạ ion hóa. Gồm các sóng điện từ như tia X và tia gamma nhưng cả các phần tử tích xạ như các proton. Đơn vị đo lường bức xạ, đo năng lượng do tiếp xúc với bức xạ và chất hấp thụ: 1 rad = 100 erg/g; 1gray = 1 joulc/kg = 100 rad .

Những thông tin về khả năng của các bức xạ, với liều tương đối lớn, gây được ung thư ở người xuất phát từ các nghiên cứu trên những người sống sót sau các lần thả bom nguyên tử, trên những người tiếp xúc một cách gián tiếp với các chất phóng xạ rơi xuống họ và trên các bệnh nhân tiếp xúc với bức xạ trong y học nhằm mục đích chẩn đoán và điều trị. Người ta biết rằng trên thực tế mọi tổ chức đều có thể dễ bị ung thư do bức xạ với độ nhậy cảm khác nhau. Các tổ chức nhậy cảm nhất là tủy xương,

vú và giáp trạng. Thời gian tiềm tàng chỉ là 2-5 năm đối với bệnh bạch cầu cấp và 5-10 năm đối với phần lớn các u đặc. Tỷ lệ mới mắc bệnh cao với bệnh bạch cầu trên các bệnh nhân đã được điều trị bằng bức xạ do có bệnh ung thư và bệnh viêm đính cột sống và các ung thư tuyến giáp trạng ở các trẻ em được chữa bằng tia phóng xạ do có tăng sinh tuyến ức.

Bức xạ mặt trời do tiếp xúc với bức xạ điện - từ của mặt trời là yếu tố nguy hại chủ yếu của ung thư da. Bằng chứng về mối liên quan đó là các bệnh án dịch tễ học và thực nghiệm. Ung thư da hiếm ở người da đen và các nhóm dân tộc xẫm màu, trong lúc rất phổ biến ở các vùng thân thể tiếp xúc với ánh sáng mặt trời; hay gặp ở các người làm việc ngoài trời. Bệnh nhân mắc những bệnh di truyền như khô da nhiễm sắc tố và bạch tạng có tổn thương vượng lên khi tiếp xúc với mặt trời và có nguy cơ rất lớn bị ung thư da.

Tác dụng gây ung thư của bức xạ mặt trời quan trọng nhất là ở dài phổ 290 đến 320 nm bức xạ tử ngoại- đỏ da xuất hiện chậm (say nắng) . Phổ chiều dài của sóng tương ứng với phổ tác dụng gây nên các tổn thương ở mức ADN do tia tử ngoại gây ra.

Tiếp xúc với các tia mặt trời cực tím cũng là một yếu tố nguy hại gây u hắc tố. Cũng như đối với mọi ung thư da, tần suất mắc u hắc tố cao ở các cư dân sống ở một vĩ tuyến gần đường xích đạo có sự tiếp xúc nhiều nhất với các tia cực tím.

Thuốc lá

Nhiều công trình nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh là khói thuốc lá hít vào là một tác nhân gây ung thư chính của môi trường. Tỷ lệ mới mắc bệnh ung thư phổi nhiều gấp 10 lần ở nam giới hút thuốc lá so với số lượng không hút. Không những thế, hút thuốc lá đi song song với tỷ lệ ung thư vùng miệng, thực quản, thận, bàng quang và tụy tạng. Một chất đặc biệt của khói thuốc lá được được gọi là "hắc ín" có rất nhiều chất hóa học, đặc biệt thực nghiệm đã chứng minh là những chất gây ung thư tiếp xúc. Không những thế, hoạt hóa chuyển hóa các hợp chất thuốc lá, ví dụ các N nitrosamin vòng có thể sản sinh ra các chất gây ung thư tác động trên tế bào của các cơ quan nội tạng. Các bệnh ác tính liên quan đến ung thư là nguyên nhân của 1/3 tổng số tử vong của nam do ung thư ở Mỹ và 5% đến 10% tổng số tử vong do ung thư ở nữ. Các tỷ lệ này hiện đang tăng lên ở nữ từ đại chiến thế giới lần thứ hai và cũng có nguy cơ tỷ lệ mắc bệnh ung thư phổi vượt quá tỷ lệ mắc ung thư vú vào năm 1990.

Chắc chắn là hành động thực sự có hiệu quả để chống lại ung thư hiện nay không phải là việc áp dụng nghiên cứu di truyền học phân tử, mà là chống hút thuốc lá. May là việc ngừng hút thuốc lá đã làm giảm tuần tự nguy cơ cho nên sau 10 - 15 năm, những người trước kia đã hút cũng có nguy cơ bị ung thư như những người không hút. Vai trò của thầy thuốc là rất quan trọng trong việc quyết định ngừng hút vì đó là một thói quen rất khó bỏ. Thầy thuốc cần có thái độ dứt khoát và cương quyết chống thuốc lá.

Tiếp xúc nghề nghiệp

Bệnh án đầu tiên về một ung thư có liên quan đến nghề nghiệp là của Percival Pott, có tần suất rất cao, bất thường đó là ung thư da bìu ở những người thợ cạo ống khói ở London năm 1775. Ngày nay ta đã biết rằng các ung thư da (bao gồm cả da bìu) có thể gây nên do một loạt các chất xuất phát từ hắc ín than như những chất tiếp xúc ở các ống khói thành phố London. Các công trình nghiên cứu dịch tễ học cũng đã nêu lên mối liên quan giữa ung thư phổi và việc tiếp xúc với các sản phẩm phụ của than. Bảng 78-4 nêu một danh sách (không đầy đủ) các yếu tố công nghiệp được biết, có thể gây ung thư.

Bảng 78-4. Ví dụ về các chất gây ung thư nghề nghiệp

Nguyên nhân	Vị trí ung thư
Arsen (vô cơ)	Phổi, da, gan.
Amian	U trung biểu mô, phổi.
Benzen	Bệnh bạch cầu
Hợp chất crôm	Bàng quang.
Bức xạ (làm việc hầm mỏ, sơn mặt đồng hồ huỳnh quang)	Nhiều vị trí.
Khí mù tạc	Phổi
Hydrocarbon đa vòng (sản phẩm phụ của than)	Phổi-da.
Clorua vinyl	Angiosarcoma gan.

Ô nhiễm môi trường

Rõ ràng là việc tiêu thụ thuốc lá và tiếp xúc công

nghiệp và một số nghề (nhất là loại có liên quan với hắc ín và các sản phẩm phụ đốt của than) làm tăng tỷ lệ mắc ung thư phổi. Khi đã tính tới các nguy cơ liên quan với tiếp xúc với các yếu tố đó thì các bằng chứng dịch tễ học nói lên mối liên quan giữa ô nhiễm không khí của môi trường xung quanh và ung thư phổi vẫn chưa đủ tính thuyết phục. Các công trình nói lên mối liên quan giữa tỷ lệ mắc ung thư phổi và nồng độ cao hydrocarbon đa vòng và benzo (a) pyren trong không khí ở thành phố trở lên phức tạp do khó loại trừ một bên là cả sự tiếp xúc với các chất đó do hút thuốc và bên kia là do nghề nghiệp.

Thuốc men

Người ta cũng đã chứng minh là một số hormon và dược phẩm có thể gây ung thư. Diethylstilbestrol (DES), estrogen không stéroit tổng hợp dùng trong một thời gian để làm giảm sẩy thai ở phụ nữ có mang, làm tăng lên tỷ lệ ung thư âm đạo và cổ tử cung trên con gái của những bệnh nhân này tiếp xúc với chất đó trong tử cung. Cũng thấy có tăng lên tỷ lệ mắc ung thư tử cung của phụ nữ dùng estrogen liên hợp để chữa các triệu chứng có liên quan đến mãn kinh; Việc sử dụng đồng thời progesteron và giảm liều estrogen có thể ngăn ngừa được biến chứng này.

Người ta đã chứng minh là các thuốc có gốc alkyl làm tăng tần suất bệnh bạch cầu cấp thể tủy và có thể cả các bệnh ác tính khác nữa. Thường các chất này được dùng trong các trường hợp ung thư có tiên lượng xấu đáng ngại hơn nhiều so với nguy cơ mắc ung thư, thứ hai có thể xảy ra về lâu dài. Tuy nhiên do có nguy cơ này, nên người ta đang tìm các phương pháp để tránh phải dùng các chất có gốc alkyl, đối với các bệnh thực sự và lâu dài cần hóa trị liệu, như bệnh Hodgkin chẳng hạn.

Tỷ lệ mắc u lympho mô bào cao hơn nhưng có cả trong các u đặc ở những người nhận ghép các cơ quan đã được điều trị bằng chất giảm miễn dịch như azathioprin và prednison. Cũng có tình trạng tăng như vậy ở những người có thiếu hụt miễn dịch di truyền hoặc mắc phải ví dụ như SIDA. Người ta cho các hiện tượng đó là do giảm kiểm soát miễn dịch, nhưng cũng có thể đúng, hoạt hóa một virus gây ung thư tiềm tàng hoặc kích thích miễn dịch kinh diễn phối hợp với hệ miễn dịch hư hỏng.

Ăn uống

Vai trò của chế độ ăn uống là nội dung của nhiều cuộc điều tra rất tích cực nhưng cũng có nhiều ý kiến bất đồng lớn. Có nhiều giả thuyết về ăn uống trong bệnh sinh của ung thư dẫn đến một số hình thức điều trị chống ung thư không chính thức không dựa trên căn cứ khoa học . Nhưng các phương pháp điều trị bằng ăn uống không có cơ sở đó lại lan truyền trong nhân dân và bệnh nhân trong lúc các phương pháp điều trị hiện có chưa đảm bảo đem lại hiệu quả chắc chắn vào thời điểm mọi người đều quan tâm đến một chế độ ăn lành mạnh hơn, kết quả phân tích dịch tễ học những thay đổi giữa các nước về tỷ lệ mắc ung thư và so sánh tần suất với các loại ung thư trong cư dân có tập quán ăn uống khác nhau đã cung cấp một số lượng rất lớn các cứ liệu nói lên vai trò của ăn uống đối với sự xuất hiện phần lớn vị trí ung thư. Các công trình nghiên cứu này được tập hợp và phân tích trong một tài liệu chính thức được công bố "Diet, Nutrition and Cancer" Những hướng dinh dưỡng tạm thời đã được đề xuất vừa phù hợp với tập quán ăn uống tốt vừa có thể giảm được nguy cơ ung thư:

1. Giảm mỡ bão hòa và không bão hòa trong việc cung cấp calo hàng ngày ở mức trung bình hiện nay là 40% xuống mức 30%.

2. Dựa vào trong chế độ ăn hàng ngày từ các hoa quả (nhất là loại có nhiều caroten và thuộc họ cải) và các hạt ngũ cốc hoàn toàn (sợi); những chất này cung cấp đủ lượng vitamin A và C và các sợi cho phép bớt được chất phụ trong chế độ ăn hàng ngày.
3. Hạn chế đến mức thấp nhất các thức ăn hun khói và ướp muối

4. Dùng vừa phải nước giải khát có độ cồn thấp vì làm tăng nguy cơ xuất hiện một số ung thư nhất là khi có kèm hút thuốc lá.

Các dữ kiện thực nghiệm phù hợp với kết quả nghiên cứu dịch tễ học nhưng các nghiên cứu hỗ trợ là cần thiết để tìm hiểu các yếu tố ăn uống tham gia như thế nào vào việc sinh ung thư. Ví dụ, các cứ liệu dịch tễ học cho thấy có sự phù hợp lớn giữa tiêu thụ mỡ và xuất hiện ung thư thuộc mọi vị trí nhất là ở đại tràng và vú. Trong những cách giải thích về hiện tượng đó, có ý kiến cho là béo phì quá mức gây tăng chuyển androstenedion thành estron dẫn đến sinh ung thư ở vú, nhưng cũng có thể kích thích bài tiết muối mật làm tăng sản xuất các chất gây

ung thư do các vi khuẩn ở đại tràng. Vitamin C có thể dề phòng ung thư qua cơ chế kìm hãm sự hình thành các hợp chất N-nitroso trong ống tiêu hóa nhưng cũng chưa có một bằng chứng gì về phòng ung thư trên người bằng vitamin C. Các sợi thức ăn làm vận chuyển nhanh các chất có tiềm năng gây ung thư qua đại tràng và có thể giải thích tỷ lệ thấp ung thư đại tràng và trực tràng ở châu Phi nhiệt đới.

Một điểm rất quan trọng cần nhớ rằng chưa có một bằng chứng khoa học nào hiện có khả dĩ khẳng định tác dụng chống gây ung thư của vitamin hoặc nuôi dưỡng bổ sung với số lượng lớn hơn hoặc so với chế độ ăn được biết trước. Có điều chắc chắn là việc sử dụng các chất đó với liều lượng cao không có chỉ định trong điều trị các bệnh ác tính rõ rệt. Thầy thuốc cần ý thức rằng hiệu quả của điều trị bằng dinh dưỡng mà bệnh nhân ung thư muốn dùng là không dựa trên một căn cứ khoa học nào cả. Thật là đáng buồn khi các bệnh nhân có thể chữa khỏi được ung thư bằng các phương pháp điều trị đã được chứng minh là có hiệu lực lại bị lừa phỉnh đến mức lệ thuộc vào các phương pháp ăn uống đó.

Virus

Mặc dầu có nhiều nghiên cứu về bệnh sinh của ung thư do virus từ các u của chuột thực nghiệm sang nguyên nhân virus của ung thư người vẫn chưa được chứng minh loại trừ một trường hợp là bệnh ác tính hiếm của các lympho bào T. Có nhiều tình huống trong đó các virus có liên quan đến sự xuất hiện các ung thư đặc biệt có tỷ lệ cao trong một số vùng địa dư mặc dầu vai trò nguyên nhân chưa có thể được xác định. Virus Epstein-Barr có mối quan hệ khăng khít với u lympho Burkitt và hình thái đặc biệt của các antigen hóa hợp tổ chức đối với carciroma mũi họng. Mặc dầu virus Epstein Barr có thể nhiễm các tế bào lympho B (tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng) và chuyển dạng trong nuôi cấy song chưa có một bằng chứng nói lên chuyển dạng đó là nguyên nhân của bệnh trên lâm sàng.

Có mối quan hệ giữa nhiễm virus viêm gan B và tỷ lệ mắc carcinoma tế bào gan, nhưng ở đây cũng vậy không có một bằng chứng nào nói lên đó là nguyên nhân bệnh. Nhiễm kinh diễn virus vào các tế bào gan có thể tạo điều kiện cho các tế bào này sinh carcinoma. Cũng có thể kể một loại đồng yếu tố trong đó bệnh sốt rét, suy dinh dưỡng và tiếp xúc với aflatoxin. Cũng có một mối liên quan về mặt thống kê giữa nhiễm virus herpes đơn typ 2 lây truyền theo đường sinh dục và tỷ lệ mắc bệnh ung thư cổ tử cung.

Nguy cơ ung thư

Biết các yếu tố di truyền và môi trường liên quan với tỷ lệ mắc bệnh ung thư có thể cho phép thầy thuốc có quan tâm đến vấn đề, xác định những bệnh nhân có nhiều nguy cơ mắc bệnh ác tính. Sự có mặt của một số bệnh di truyền trong gia đình của bệnh nhân có thể gợi ý triển khai các xét nghiệm bổ sung cho phép phòng ngừa và phát hiện bệnh sớm, ví dụ cắt bỏ dự phòng đại tràng ở những người có bệnh polyp đại tràng gia đình. Các yếu tố môi trường làm tăng nguy cơ ung thư cần được phát hiện và loại trừ. Lẽ cố nhiên, thay đổi nếp sống của một người nhằm mục đích tránh tiếp xúc với yếu tố gây ung thư có thể đòi hỏi cố gắng rất lớn của thầy thuốc cũng như của bệnh nhân.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Sự có mặt của một tổn thương ác tính có thể không gây nên một triệu chứng nào trên một bệnh nhân ung thư do tổn thương đó. Tổn thương ban đầu có thể trong một thời gian không được phát hiện và ít có ảnh hưởng trong việc duy trì các chức năng thân thể bình thường và các ảnh hưởng lâm sàng là do tiềm năng di căn và sinh trưởng. Không những thế, sự hiện diện các di căn không bắt buộc phải dẫn đến một bệnh có biểu hiện lâm sàng. Những bệnh nhân bị carcinoma đại tràng mà bệnh lan đến quá giới hạn điều trị bằng ngoại khoa vẫn có thể sống hàng tháng, thậm chí hàng năm với các tổn thương di căn phổi hoặc bụng rất dễ dàng phát hiện và vẫn không có triệu chứng gì cho đến khi một chức năng thực thể chủ yếu bị xâm lấn hoặc xuất hiện biến chứng tắc.

Ba loại cơ chế có thể gây nên bệnh cảnh lâm sàng trong khuôn khổ các bệnh ác tính (bảng 78-5). Tác dụng trực tiếp thứ phát do đè ép hoặc xâm nhập vào các tổ chức bình thường, giải phóng các cytokin, hormon và các chất khác có hoạt tính sinh học tại chỗ hoặc lan rộng hơn, tác dụng tâm lý thứ phát. Mỗi yếu tố đó có thể góp phần đáng kể vào cường độ bệnh mà bệnh nhân thấy được. Các triệu chứng do giải phóng những chất có hoạt tính sinh học cũng như các vấn đề chung gây nên do các cơ chế còn chưa góp chung dưới danh từ "hội chứng cận ung thư".

Ảnh hưởng của khối u

Trong phần lớn trường hợp, các u có biểu hiện lâm sàng do lan rộng tại chỗ bít tắc các tổ chức bệnh lý trong lúc các tế bào ác tính tăng sinh vào trong các cấu trúc của cơ quan bị xâm nhập. Việc thay thế tủy xương do bệnh bạch cầu dẫn đến giảm sản xuất các yếu tố tế bào bình thường của máu; ung thư phổi làm cản trở trao đổi oxy ở mức phế nang bị tổn thương; ung thư tiên phát xương hoặc di căn gây suy yếu cấu trúc bè dẫn đến gẫy xương bệnh lý; u gan thay các tế bào gan bình thường và gây trở ngại các chức năng gan.

Bảng 78-5. Triệu chứng do bệnh ác tính

I. *Ảnh hưởng của khối u*
A. Cắt bỏ do chèn ép hoặc xâm lấn
B. Bít tắc mạch máu, ống và kênh
C. Đứt các mạch máu.
II. *Ảnh hưởng xa (hội chứng cận ung thư)*
A. Sản xuất hormon bất thường
B. Bệnh thần kinh và rối loạn thần kinh trung ương
C. Tổn thương da
D. Rối loạn chuyển hóa
1. Chán ăn-gầy
2. Sốt
3. Hội chứng viêm mạn tính
E. Bệnh máu.
F. Mất miễn dịch
G. Bệnh tạo keo và viêm mạch
III. Ảnh hưởng tâm lý xã hội
A. Mất tự chủ
B. Chấp nhận sự kết thúc bản thân
C. Cảm giác đau đớn mất mát
D. Chia ly và cảm giác bị bỏ rơi

Chèn ép các cấu trúc bình thường là hậu quả thứ hại của sự lan rộng tại chỗ gây nên bít tắc một phần hoặc hoàn toàn các cơ quan có ống, các mạch máu và bạch mạch - các ung thư đại tràng có thể gây tắc ống tiêu hóa; ung thư phổi cản trở dòng khí không qua phế quản và có thể cản "tĩnh mạch phổi trở về; các bệnh ác tính ở gan và đường mật dẫn đến vàng da do tắc mật, Những ung thư trong khoang bụng có thể đè lên niệu quản và gây suy thận; trong các trường hợp nặng việc xâm nhập mạch máu có thể làm đứt mạch gây xuất huyết. Cảm giác đau do đè hoặc kéo các sợi thần kinh là hậu quả thứ ba của xâm lấn tại chỗ. Khi bệnh ác tính làm tăng chèn các tổ chức thần kinh ở trong hộp sọ thì có thể xuất hiện nhức đầu và nôn nhưng cũng có thể gây cơn co giật hoặc rối loạn chức năng não.

Hội chứng ung thư

Sự phát triển quá trình ung thư là kết quả của biểu hiện không phù hợp và/hoặc không kiểm soát được của một số gen có chức năng chủ chốt đối với sự tăng sinh và phân hóa tế bào đồng sự của quá trình ác tính tăng lên do bộc lộ tiếp theo đó các thông tin di truyền bổ sung trong hiện tượng tiến triển đó, các thông tin gen bất thường có thể biểu lộ gây nên các hậu quả sinh lý nặng nề ở người bệnh. Như đã nói ở trên, có thể có sự tổng hợp quá mức của một sản phẩm g en mà bình thường ra chỉ thấy trong typ tế bào riêng biệt hoặc tế bào ác tính có thể tổng hợp một phân tử mà bình thường ra không bắt nguồn từ tế bào đồng sự lành mạnh của nó. Một loại phân tử thường được các tế bào ác tính sản xuất ra lại rơi vào nhóm các hormon polypeptid. Việc tổng hợp hormon chống lợi niệu hay ACTH do ung thư phổi tế bào nhỏ hoặc parathormon của một số ung thư có vẩy da là những ví dụ. Các phân tử có thể gây ra một bệnh lâm sàng bằng cách tăng kích thích quá mức các chức năng sinh lý bình thường. Các phân tử có hoạt tính đã được khám phá, tương đồng hoặc đồng nhất với các yếu tố tăng trưởng đã biết. Khả năng tự kích thích để tăng sinh qua trung gian sản xuất các tác nhân tăng trưởng chủ yếu đã được bàn đến.

Phần giới thiệu ngắn gọn này cho thấy các tác nhân có hoạt tính sinh học do các tế bào ác tính sản xuất ra có thể đóng một vai trò quan trọng trong lâm sàng vì những lý do sau đây:

1. Chúng có thể dùng làm chỉ điểm sự tồn tại của một týp nhất định ung thư. Việc sớm khám phá ra các yếu tố chỉ điểm như vậy tiến triển của bệnh có thể làm tăng khả năng chữa khỏi bệnh. Chúng cũng có thể được dùng để theo dõi tiến triển lâm sàng của bệnh và dự kiến tái phát.

2. Hoạt tính sinh học nội tại của các nhân tố đó có thể gây nên các triệu chứng. Trong một số trường

hợp, chúng có thể trở thành những vấn đề lâm sàng chủ yếu quyết định sự sống sót bệnh nhân (ví dụ tăng calci máu)

3. Chúng có thể dùng để phát khởi trực tiếp sự tăng sinh ung thư. Đến lượt mình, các tác nhân phát khởi tăng trưởng trở thành loại này có thể trở thành mục tiêu cho những tiếp cận mới trong điều trị chống ung thư.

Các biểu hiện cận ung thư nói lên sản xuất hỗn loạn hormon sẽ được mô tả trong chương 303, các biểu hiện thần kinh của ung thư trong chương 303. Bây giờ chuyển sang mô tả những rối loạn chuyển hóa, huyết học và mất miễn dịch liên quan với ung thư.

Rối loạn chuyển hóa

Sút cân thường phối hợp với chán ăn là một trong những vấn đề cơ bản và rất đặc biệt gặp ở các bệnh nhân ung thư. Gầy sút nhiều có thể dẫn đến suy kiệt. Nguyên nhân của rối loạn hay gặp này và có tính chất quyết định tiên lượng sinh mạng còn cần được xác định mặc dầu đã xác định được nhiều yếu tố tạo thuận. Rối loạn vị giác và khứu giác, hoạt động không bình thường của ống tiêu hóa, nhu cầu năng lượng rất cao của khối u, mất khả năng thích ứng tiêu thụ năng lượng với hấp thụ chất dinh dưỡng được coi là nguồn gốc gây suy kiệt của bệnh nhân ung thư. Rối loạn sinh hóa của chuyển hóa năng lượng đã được biết rõ trên bệnh nhân. Các acid béo bị oxy hóa nhiều hơn glucoza, gây tăng chuyển hóa hydratcarbon kỵ khí và giảm phosphoryl hóa oxy. Hiện tượng này dẫn đến tiêu thụ ATP không hiệu quả làm giảm năng lượng. Tuy nhiên cũng thấy là không lý giải nào có thể nói rõ được tầm quan trọng của vấn đề.

Trong trường hợp điển hình, bệnh nhân chán ăn không thể tiêu thụ được thức ăn mặc dầu ý thức được rõ cần thiết phải tăng nhập thức ăn. Bệnh nhân hay phàn nàn chủ yếu có vị giác khó chịu - Sợ thịt hay được nói đến. Nếu có buồn nôn thì nôn thực sự cũng ít gặp có lẽ vì bệnh nhân do quá đầy bụng nên không ăn uống gì.

Những kỹ thuật cung cấp thức ăn bằng xông đặt trong ruột hoặc theo đường tĩnh mạch có thể nuôi dưỡng ngoài ruột hoàn toàn cho các bệnh nhân ung thư và đã được mô tả kỹ khi áp dụng với các bệnh không ác tính. Hiện nay chưa có một căn cứ gì để nói rằng cung cấp chất dinh dưỡng theo phương pháp đó có thể, một mình nó, can thiệp vào tiến triển của bệnh ác tính. Nhưng các thử nghiệm lâm sàng cho phép nghĩ rằng có một chỉ định bồi phụ dinh dưỡng bằng nuôi ngoài ruột trong trường hợp chuẩn bị cho bệnh nhân ung thư kém nuôi dưỡng có thể chịu đựng được một phẫu thuật hoặc một chương trình hóa trị liệu, nếu không sẽ không đủ sức chịu đựng.

Người ta có chế ra một polypeptid do các đại thực bào sản xuất, chất cacchetin. Phân tử này có thể tạo ra một hội chứng giống hội chứng suy kiệt ở các động vật thực nghiệm và cuối cùng có thể là một cách giải thích hội chứng khó chịu và gây cấn này.

Sốt là một dấu hiệu khác phối hợp với ung thư và thông thường được cho là do nhiễm trùng. Là vì tình trạng suy yếu hay đi kèm theo ung thư và giảm tỷ lệ bạch cầu hạt, các tế bào đơn nhân lưu hành do các biện pháp chữa chạy tấn công gây ra, nên các kiểu nhiễm khuẩn gặp trên những bệnh nhân này có thể là bất thường. Trong việc đánh giá một hội chứng sốt nguyên nhân không rõ ở bệnh nhân, cần nghĩ đến nhiễm trùng do các vi khuẩn nấm, virus và động vật nguyên sinh (xem chương 9). Còn lại là những trường hợp bất thường trong đó sốt không thể giải thích được bằng nhiễm khuẩn và phải cho là do nguyên nhân nội tại của chính ung thư.

Rối loạn huyết học

Trong những thể lan rộng của các bệnh ác tính, thấy có tăng tỷ lệ thiếu máu. Các cơ chế giải thích thiếu máu trong hầu hết các trường hợp là ngoại lai đối với khối u và có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau. Tăng hủy hồng cầu có thể thứ phát sau cường lách, tiêu huyết vi mạch, các tự kháng thể, cơ chế này đặc biệt hay gặp trong các hội chứng tăng sinh dòng lympho. Thiếu máu do xuất huyết kín đáo là một trong các dấu hiệu chính của ung thư ống dạ dày ruột, giảm sản xuất hồng cầu có thể do thiếu sắt do xuất huyết, thiếu vitamin B12 hoặc folat, mất hồng cầu do ung thư xâm nhập tủy, độc hóa do trị liệu hoặc chạy tia. Cuối cùng thiếu máu còn có thể phối hợp với một chứng viêm mạn tính.

Giảm bạch cầu hạt thông thường liên quan với xâm nhập tủy của một bệnh máu ác tính nhưng cũng có thể thứ phát sau hóa trị liệu. Các nguyên nhân gây giảm tiểu cầu thường trùng với giảm hồng cầu. Suy giảm một hoặc tất cả các huyết cầu trong máu lưu thông có thể do một hay nhiều thể suy tủy hay giảm tủy gây nên, và cũng thường được coi như biểu hiện

tiền bệnh bạch cầu.

Có thể thấy tăng các huyết cầu trong máu. Da hồng cầu thu phát sau sản sinh quá mức erythropoietin gặp trong bệnh carcinoma thận, u gan và các u mạch tiểu não. Tăng bạch cầu hạt có thể do xâm nhập tế bào ung thư vào tủy hoặc đáp ứng viêm của ung thư và có thể gặp phản ứng giả bạch cầu rõ rệt trong các ung thư không thuộc hệ tạo máu.

Tăng tiểu cầu không liên quan với một bệnh tủy nguyên phát thường phối hợp với một bệnh ác tính toàn thể.

Tăng đông máu là một biến chứng hiếm gặp trên lâm sàng của ung thư mặc dầu có thể phổ biến hơn nhiều ở mức dưới lâm sàng. Các u sản xuất ra mucin và các ung thư tuyến, đặc biệt ung thư tụy tạng và dạ dày là những ung thư đứng hàng đầu trong các loại có phối hợp với một bệnh cảnh lâm sàng đông máu nội quản rải rác (CIVD). Đông máu nội quản có thể biểu hiện dưới dạng viêm tắc tĩnh mạch di chuyển nguyên nhân không rõ có thể gây nên huyết khối tĩnh mạch hoặc tắc mạch phổi. Tăng đông máu có thể phối hợp với một viêm nội tâm mạc gầy đét (không do nhiễm khuẩn) và các đợt huyết khối tắc mạch kèm theo. Những tổn thương này làm phức tạp thêm bệnh cảnh lâm sàng. Điều trị ung thư nguyên thủy là cách xử lý biến chứng này có hiệu quả nhất. Điều trị chống đông với tất cả các nguy cơ gây nên, dựa trên các nguyên tắc điều trị CIVD (chương 54 và 281) có thể cho phép kiểm soát tình hình trong những thể cấp tính.

Bệnh bạch cầu cấp tính tiền tủy bào thường phối hợp với các rối loạn cầm máu có liên quan với trạng thái tăng đông. Các bệnh cầu hạt ác tính chưa trưởng thành có thể giải phóng các chất tiền đông máu nguồn gốc của CIV. Trong trường hợp này việc phối hợp điều trị chống đông ở giai đoạn đầu của điều trị chống bệnh bạch cầu làm tăng hy vọng tiến triển tốt.

Giảm miễn dịch

Các ung thư rộng kèm theo rối loạn chức năng miễn dịch có thể phát hiện bằng nghiên cứu phản ứng da đối với những kháng nguyên khác nhau và bằng nghiên cứu đáp ứng lympho bào với các chất gây ung thư in-vitro. Không những thế nhìn chung, có mối liên quan giữa diện rộng của bệnh ác tính với mức độ rối loạn miễn dịch. Mặc dầu có nhiều dữ kiện thực nghiệm được công bố về vấn đề này, song vẫn chưa có thể trả lời được hai câu hỏi quan trọng nhất liên quan với giảm miễn dịch ở các bệnh nhân ung thư:

1) Cơ chế ức chế là gì? 2) Giảm miễn dịch có phải chỉ là đơn giản thứ phát trong trạng thái ung thư hoặc có thể lại là nguyên nhân (suy giảm kiểm soát miễn dịch?)

Những dữ kiện thực nghiệm khiến nghĩ đến thiếu hụt chức năng các tế bào T và B nhưng đồng thời cũng có những rối loạn đại thực bào trong nguyên nhân của giảm sút năng lực miễn dịch của bệnh nhân ung thư. Các bệnh ác tính tiên phát của các tế bào lympho kèm theo những rối loạn chức năng của quần thể tế bào bị bệnh. Một số bệnh tăng sinh lympho có đặc điểm là tăng các phản ứng tự miễn đặc biệt trong trường hợp 25% các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu thể lympho mạn tính. Ngoài ra cả hóa trị liệu lẫn tia trị liệu đều có thể gây giảm dài ngày chức phận miễn dịch. Một trong nhiều cách tiếp cận điều trị ung thư là thử gây một đáp ứng miễn dịch có hiệu quả, với hy vọng hoạt động miễn dịch chống ung thư có thể tự nó hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị kinh điển, loại trừ quần thể tế bào ác tính. Các kháng thể đơn dòng chống các kháng nguyên có mặt tương đối nhiều trên các tế bào ung thư có thể cung cấp những vũ khí để tái lập hoặc tăng kích thích các đáp ứng miễn dịch chống lại khối u. Những kết quả tốt sơ bộ đã được công bố bằng sử dụng cytokin như interferon, thử lâm sàng với liều cao interleukin 2.

Ảnh hưởng tâm lý xã hội

Chẩn đoán ung thư gây ngay trong tâm trí bệnh nhân và gia đình họ nhiều câu hỏi và lo lắng đòi hỏi người thầy thuốc giỏi và có kinh nghiệm phải rất quan tâm. Việc này lại càng đúng nếu loại ung thư của bệnh nhân lại có tiên lượng xấu hoặc khi bệnh tái phát.

Trong các vấn đề nhân cách khiến bệnh nhân phải lo lắng có hai vấn đề đặc biệt khó giải quyết, cảm giác bất lực và mất tự chủ. Những vấn đề đó bao gồm cả độc lập về tài chính lẫn độc lập về mọi hoạt động của bản thân và tương lai của họ. Khó khăn chấp nhận sự kết thúc của chính mình có mối liên

quan chặt chẽ với các vấn đề đó và làm tăng thêm cảm giác cô đơn. Nguyên nhân thứ ba gây lo âu là sợ đau đớn và cắt loại bỏ. Cuối cùng, sự chia lìa với những người thân vừa là hình dung trước vừa là thực tại, gây một cảm giác trống trải cô đơn, bị bỏ rơi.

Các phản ứng đối với stress tâm lý do các vấn đề trên gây nên chỉ có thể được giải quyết một cách có hiệu quả bằng người trong nghề hiểu rõ nhân cách của bệnh nhân và môi trường xã hội tinh thần của họ. Cảm giác này có thể trội hơn cảm giác khác vào một thời điểm nhất định, nhưng những phản ứng thường gặp gồm bồn chồn, khước từ co mình lại và trầm cảm. Những biến chứng do phản ứng của gia đình bệnh nhân và những ý nghĩ của bản thân bệnh nhân về bệnh tật sẽ tham gia thêm vào các vấn đề đó Mặc dù có các stress đó song số bệnh nhân mắc những bệnh ung thư không thể chữa khỏi vẫn có khả năng làm chủ tình hình và sống một cách sáng tạo hơn, có ý nghĩa hơn. Thách thức trí tuệ và cảm xúc đối với thầy thuốc là điều hiển nhiên nên chú ý hơn nữa đến các phản ứng của người bệnh và gia đình đối với bệnh ung thư đồng thời đến việc điều trị đặc hiệu bệnh.

Các phản ứng tâm lý của người bệnh có vai trò gì trong nguyên nhân hoặc điều trị của một bệnh ác tính? Đó là một câu hỏi phức tạp và đang được bàn cãi. Có những bằng cứ bị chỉ trích, cho phép nghĩ rằng các stress có thể tạo thuận cho các bệnh toàn thể do lo âu hoặc trầm cảm gây nên một trong các thuyết cho rằng các stress làm giảm thiểu các chức năng miễn dịch gây một kiểm soát miễn dịch không phù hợp nhưng cách giải thích này về bệnh sinh ung thư không dựa trên một dữ kiện lâm sàng nào hiện có. Cũng có người cho việc sửa chữa các khó khăn trong xúc cảm và phát triển một trạng thái tinh thần lạc quan có thể là một cách điều trị chống ung thư có hiệu quả. việc cải thiện rõ rệt chất lượng sống đạt được bằng cách giúp đỡ bệnh nhân ung thư phát triển một trạng thái tinh thần lạc quan và kiểm soát tốt hơn cách sống là một căn cứ cho thấy cần có những lời khuyên nhủ và nâng đỡ tâm lý. Nhưng chưa có một bằng chứng khoa học nào cho thấy tâm người bệnh có thể đem lại giảm bệnh hoặc chữa khỏi quá trình ác tính. Một số người có uy tín khoa học hơn và trung thực hơn cho là sự chăm sóc chu đáo bệnh nhân ung thư bằng cách nâng đỡ tinh thần cần phải đi đôi với việc điều trị chống ung thư kinh điển.

CHẨN ĐOÁN VÀ BI-LĂNG LAN RỘNG (STAGING)

Việc tìm cách phát hiện một bệnh ác tính trên bệnh nhân bao gồm 4 mục tiêu chính. Đầu tiên, cần thu lượm các thông tin có thể dẫn đến sinh thiết một tổn thương khả nghi, là cách duy nhất để xác định chẩn đoán tổ chức học ung thư. thứ hai, cần xác định một cách hết sức chính xác, diện lan rộng của khối u vừa ở vị trí gốc vừa ở nơi di căn xa. Toàn bộ các phương pháp dùng để đạt yêu cầu đó gọi là *bilan lan rộng*.Thứ ba, cần xác định tỷ lệ sinh trưởng và tiến triển theo thời gian của ung thư trên bệnh nhân đang được tiến hành chẩn đoán. Ngạn ngữ "mỗi thứ đều khác" Cũng áp dụng đối với ung thư. Mỗi ung thư đều khác mặc dầu có một lịch sử tự nhiên đặc hiệu gần giống nhau cho mỗi loại ung thư. Tỷ lệ sinh trưởng của u có thể được tính bằng cách đo đạc nhiều lần kế tiếp nhau dựa vào các lần khám thực thể hoặc chiếu chụp X quang. Đôi khi các chất chỉ điểm dấu tích hoạt tính huyết thanh hoạt động u có thể giúp thực hiện việc này. Sự kiên trì và tính tháo vát của thầy thuốc có thể có vai trò quan trọng, ví dụ như để xác định sự có mặt trên các hình ảnh X quang trước, tìm lại những tài liệu đó để so sánh biện luận. Mục tiêu thứ tư của của bi-lăng là xác định ảnh hưởng của ung thư đối với sức khỏe và mọi hoạt động chức năng của người bệnh. Tầm quan trọng của việc đánh giá sau này trong phác đồ chiến lược chữa chạy là hiển nhiên vì sự mất đi của các triệu chứng và sự thay đổi phù hợp ở mức hoạt động có thể cải thiện chất lượng sống của người bệnh. Không những thế ngày càng thấy rõ là mức độ khả năng hoạt động của người bệnh có tầm quan trọng rất lớn trong việc ước tính tiên lượng cũng như đáp ứng đối với việc điều trị chống ung thư. Hai bảng điểm lâm sàng về mức hoạt động chức năng đuọc dùng rộng rãi, bảng điểm Karnofsky và dạng cải biên của nhóm hợp tác ung thư học miền Đông (Eastern Cooperative Oncology Group). Ảnh hưởng của mức hoạt động chức năng đối với tiên lượng đã được chứng minh qua một công trình cho thấy có mối quan hệ giữa thành tích và sống thêm trung bình ở những bệnh nhân có ung thư phổi không mổ được (bảng 78-6).

Bảng 78-6. Ảnh hưởng ở mức hoạt động chức năng điều trị trên các bệnh nhân ung thư phổi không mổ được *

Bảng điểm ở mức hoạt động chức năng **				
ECOG	KARNOPSKY	Định nghĩa	Sống thêm trung bình (Tuần) (%)	Số lượng bệnh nhân theo nhóm
O	100	Không triệu chứng Hoạt động bình thường	34	2
1	80-90	Có triệu chứng nhất thời	24-27	32
2	60-70	Có triệu chứng phải nằm 50% thời gian trong ngày. Cần giúp đỡ ít	14-21	40
3	40-50	Có triệu chứng Phải nằm trên 50% thời gian trong ngày. Cần hỗ trợ nhiều	7-9	22
4	20-30	Liệt giường nặng	3-5	5

*)*N = 5022 đối tượng nam bị ung thư phổi không mổ được gồm mọi typ tổ chức học, được điều trị theo phác đồ của nhóm VA Lung từ 1968 đến 1978.*

***) Trích Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) và DA Karnofsky al Cancer J -634, 1948 J.D. Minna Al in VT de vita-Jr Al.*

Chẩn đoán tổ chức học

Chẩn đoán ung thư dựa vào xét nghiệm tổ chức học. Mặc dù có những hạn chế trong xét nghiệm tổ chức học và tế bào học đối với các bệnh nhân ung thư. Việc nghiên cứu này là cần thiết để loại trừ không những các quá trình viêm nhiễm mà cả các quá trình tăng sinh hoặc các u lành tính. Ngoài ra cần biết tổ chức nguyên thủy của ung thư để có thể lựa chọn cách điều trị thích hợp. Các mẫu bệnh phẩm dùng để nghiên cứu học thường lấy bằng sinh thiết tổn thương nghi ngờ. Cách thức lấy có thể đòi hỏi can thiệp ngoại khoa với gây mê toàn thể nhưng trong nhiều trường hợp mẫu tổ chức có thể được lấy bằng cách rạch tại chỗ (ví dụ ung thư vú) hoặc bằng cách lấy có kiểm tra bằng mắt trực tiếp (soi phế quản, soi đại tràng).Khi nhìn trực tiếp không thể thực hiện được do vị trí của tổn thương nghi ngờ, thường có thể lấy các mảnh có tổ chức hoặc đám tế bào bằng cách sinh thiết hút với kim loại nhỏ, dưới sự hướng dẫn của chụp điện tử cắt lớp trục hoặc soi Xquang ngoài ra việc chuẩn bị tổ chức học tế bào học phù hợp với cơ thể thực hiện bằng rửa hoặc chất tổn thương cổ tử cung hoặc phế quản. Cuối cùng trong trường hợp ung thư liên quan đến hệ tạo huyết hoặc phát triển trong các ổ của cơ thể (như cổ trướng) có thể hút với kim loại các tế bào ung thư trong dịch treo.

Để chẩn đoán ung thư, nhà giải phẫu bệnh tìm các hình ảnh tổ chức học và tế bào học điển hình của bệnh. Các hình ảnh này bao gồm: tính đa dạng của các cấu trúc tế bào và nhân, tỷ lệ cao gián phân và hiện diện các hạt nhân to và nhiều, rối loạn tổ chức

cấu trúc mô hủy hoại hoặc xâm nhập các ranh giới tổ chức bình thường, có mặt các tế bào ở những vị trí bất thường (di căn). Các phương pháp nhuộm đặc biệt là cần thiết để xác định các chất hóa học đặc hiệu của một vài loại tế bào và tổ chức. Các thăm dò bổ sung có thể giúp cho chẩn đoán giải phẫu bệnh bằng kết quả nghiên cứu hóa miễn dịch, tế bào huỳnh quang đối với ADN trong tế bào, nghiên cứu biểu hình nhân và kính hiển vi điện tử. Mặc dầu vậy, trong đại tràng đa số trường hợp chẩn đoán dựa trên xét nghiệm hiển vi quang học, hình thái tế bào vừa ở mức cá thể và tổ chức của chúng vừa ở mức cấu trúc tổ chức học. Sau khi đã có chẩn đoán học rồi, việc nhận định nói chung gồm 3 đặc điểm cho phép phân loại ung thư:

1. Tổ chức nguyên thủy (ví dụ adenocarcinoma, epithelioma, sarcom, bệnh bạch cầu).
2. Vị trí giải phẫu (ví dụ đại tràng, phổi, vú)
3. Mức độ biệt hóa (ví dụ biệt hóa rõ hoặc ít)

Mỗi đặc điểm nêu trên cung cấp cho thày thuốc điều trị các thông tin cần thiết cho việc lựa chọn cách điều trị và xác định tiên lượng. Hệ thống thuật ngữ phân loại nói chung được áp dụng nhưng cũng có nhiều ngoại lệ dựa vào danh từ quen dùng theo nguồn gốc tổ chức nguyên nhân hoặc theo việc sử dụng các tên riêng (ví dụ bệnh Hodgkin, glioblastoma đa dạng).

Bi lăng sự lan rộng

Bi lăng sự lan rộng trên một bệnh nhân ung thư bao gồm sự xác định diện giải phẫu khối u, cả về mặt vị trí nguyên phát lẫn các ổ kèm theo. Giai đoạn này có tầm quan trọng rất lớn về phương diện chăm sóc lâm sàng vì những lý do sau đây:

1. Việc chọn chiến lược điều trị tối ưu cho một bệnh nhân nhất định phải phụ thuộc vào giai đoạn bệnh.
2. Việc phát hiện một bệnh di căn sớm có thể cho phép tiến hành một phương pháp điều trị có khả năng làm tăng triển vọng chữa khỏi bệnh, hoặc làm chậm lại sự phát triển của các triệu chứng khi không còn có thể chữa khỏi hoàn toàn.
3. Bi-lăng sự lan rộng cung cấp những thông tin cho phép thầy thuốc ước tính tiên lượng tốt hơn.
4. Vì một nửa các trường hợp ung thư không thể chữa khỏi được bằng các biện pháp điều trị hiện có và vì những tiến bộ trong nghiên cứu điều trị chống ung thư rất nhanh nên việc chăm sóc một bệnh nhân cụ thể đang trong giai đoạn đánh giá về phương diện độc học và hiệu lực. Bi lăng về sự lan rộng cho phép xác định rất chính xác diện của bệnh là cần thiết để đánh giá các yếu tố tham gia vào các kết quả của thuốc mới đó.

Một danh sách tiêu chuẩn dưới tên gọi phân loại TNM là phương pháp mô tả và phổ biến trong toàn ngành y tế những dữ kiện liên quan đến sự lan rộng giải phẫu học của bệnh. Ba yếu tố được tính trong hệ thống này là u nguyên phát, các hạch vùng và các di căn (bảng 78-7) .

Bảng 78-7. Phân loại giải phẫu học của hệ TNM

T = U nguyên phát .

To: Không có căn cứ nghĩ đến một khối u nguyên phát.

T1-4: Mức độ ngày càng tăng của khối u và xâm nhập tại chỗ.

N = Hạch lympho vùng.

No: Không có căn cứ nghĩ đến tổn thương hạch.

N1-4: Xâm nhập hạch mức độ ngày càng nhiều.

M = Di căn ở xa.

Mo: Không có căn cứ nghĩ đến di căn.

M1-4: Tổn thương di căn ngày càng nhiều .

Các chi tiết phân loại đã được quy định một cách phổ thông do Liên đoàn quốc tế chống ung thư (UICC) và American Joint Commitee for Cancer Staging (AJCCS). Có một thang phân loại phụ đi từ 0 đến 4 cho mỗi đặc điểm ung thư giản đơn hóa trong bảng. Bậc thang này đã được chọn vì có ích trong việc dự kiến tiến triển lâm sàng. U nguyên phát được phân loại tùy theo kích thước và diện xâm nhập tại chỗ. tổn thương hạch lympho được chia ra từng mức độ tùy theo sự lan rộng ra các vị trí ở xa cách u nguyên phát và số lượng hạch tổn thương. Thông tin xác đáng nhất là các di căn tùy theo có mặt hay chưa có mặt. Các chi tiết của phân loại thuộc hệ TNM lệ thuộc vào týp ung thư và rất cá thể hóa. Chúng lệ thuộc vào các tính chất sinh trưởng dẫn lưu lympho đặc biệt đối với ung thư của từng cơ quan. Không phải luôn luôn có sự thống

nhất giữa các định nghĩa về đặc điểm TNM, sự không nhất trí này là nguồn gốc của mọi lẫn lộn. Giai đoạn của u trong loại điển hình được chia ra làm 2 hoặc 3 mức, (ví dụ I đến IV). Đối với mỗi loại ung thư các tên gọi T,N,M đều gắn với 1 trong 4 giai đoạn nhằm mục đích tạo nên sự phân tách trong các nhóm tương ứng với các thời kỳ của tiên lượng và sự đáp ứng với điều trị việc này có thể giải thích rõ hơn bằng một ví dụ. Điều có khả năng khỏi nhiều nhất đối với một ung thư dạng biểu bì của phổi liệu pháp có cơ nang lớn nhất chữa khỏi là giải phẫu. Hệ phân loại ung thư phổi (bảng 78-8) chia bệnh nhân ra thành các nhóm và đối với từng nhóm đó có phương pháp điều trị tốt nhất với các bệnh nhân thuộc giai đoạn I và II. Phạm vi phẫu thuật lệ thuộc vào mức độ lan rộng của bệnh do cách phân loại T và N ở trong hai giai đoạn đó. Mục đích điều trị là cắt bỏ hoàn toàn khối u. Tỷ lệ sống thêm sau cắt bỏ 5 năm là 50% ở giai đoạn I và 15% ở giai đoạn II. Chỉ định phẫu thuật ít khi được đặt ra với bệnh nhân giai đoạn III vì không cắt bỏ được khối u nguyên phát trong các trường hợp di căn không cắt đi được.

Bảng 78-8. Ung thư phổi: Phân loại T (u) N (hạch) và M (di căn) theo giai đoạn *

Ung thư tiềm tàng	TX	NO	MO
Giai đoạn Ia	T1, T2	NO	MO
Giai đoạn Ib	T1	N1	MO
Giai đoạn II	T2	N1	MO
Giai đoạn III	T3	NO,N1	MO
	Dù T thế nào	N2	MO
Giai đoạn IV	Dù T thế nào	Dù N thế nào	M1

** TX tổ chức học dương tính;. T1, dưới hoặc bằng 3 cm, không có xâm nhập; T2, trên 3 cm lan rộng ra vùng rốn phổi cách chạc ba khí quản ít nhất 2 cm, T3 lan rộng nhiều, tràn dịch, xẹp phổi toàn bộ một bên; N1, hạch ở rốn phổi, N2 hạch ở trung thất; M1 di căn ra xa. Trích của P.Rubin; sửa đổi theo American Joint, Commitee.*

Đánh giá lâm sàng Làm thế nào để thầy thuốc phát hiện được ung thư trên một bệnh nhân? Việc phát hiện bệnh nhân sớm phụ thuộc chủ yếu vào sự hiểu biết các yếu tố di truyền và môi trường có một vai trò trong tỷ lệ mắc bệnh ung thư, kết hợp với việc tìm kiếm các dấu hiệu và triệu chứng có thể hướng dẫn các thăm dò khác nhằm mục đích xác định chẩn đoán. Cần biết có bảy dấu hiệu báo động đã được hội chống ung thư Hoa kỳ (bảng 78-9) phổ biến rộng rãi trong nhân dân, và việc phát hiện các dấu hiệu này nằm trong phần khám một cách có hệ thống các hệ thống các hệ sinh lý.

Bảng 78-9. Bảy dấu hiệu báo động ung thư

Biến đổi trong đại tiện và tiểu tiện
Vết thương không liền
Chảy máu hoặc tiết dịch bất thường
Có u cục ở vú hoặc ở một vị trí khác
Rối loạn tiêu hóa hoặc khó nuốt
Biến đổi rõ ở một nơi hoặc mụn cóc.
Ho hoặc khản tiếng kéo dài.

Khám thực thể cẩn thận rất quan trọng để phát hiện một ung thư vú ở giai đoạn sớm, ung thư đại tràng, ung thư da, tai mũi họng. Có ba test chẩn đoán giúp phát hiện bệnh sớm có giá trị là: 1) Nghiên cứu tế bào học trên kính phết (nhuộm Papanicolaou) đối với ung thư cổ tử cung; 2) Tìm xuất huyết vi thể trong phân kết hợp với soi thường kỳ trực đại tràng xích ma; 3) Chụp vú.

Phương hướng xác định của Hội chống ung thư Hoa Kỳ liên quan đến việc phát hiện sớm ung thư có thể tóm tắt như sau: khám bệnh toàn diện tìm ung thư ba năm một lần từ 20 đến 40 tuổi. Để phát hiện ung thư vú, khám lâm sàng 3 năm một lần với nhóm tuổi đó, tự khám hàng tháng chụp vú ban đầu vào lứa tuổi 35 đến 40. Để phát hiện ung thư cổ và thân tử cung cần khám phụ khoa 3 năm một lần và làm test Papanicolaou (Pap-test) ít nhất 3 năm một lần, sau 2 lần làm test đầu, âm tính, cách nhau một năm.

Đối với người từ 40 tuổi trở lên, Hội chống ung thư Hoa Kỳ khuyên nên khám bệnh toàn diện hàng năm tìm ung thư. Đối với phụ nữ 40 tuổi trở lên cần thầy thuốc khám vú hàng năm, tự khám lấy hàng tháng và chụp X quang vú cứ 1-2 năm một lần ở lứa tuổi 40-49 và hàng năm từ 50 tuổi trở lên. Việc phát hiện ung thư cổ và thân tử cung ở nhóm tuổi này đòi hỏi khám phụ khoa mỗi năm một lần, Pap-test âm tính, mỗi lần cách nhau 1 năm, làm sinh thiết nội mạc tử cung vào lúc mãn kinh nếu có nhiều yếu tố nguy cơ. Đối với ung thư đại tràng và trực tràng cần thăm dò trực tràng hàng năm từ tuổi 40 trở lên, xét nghiệm hàng năm xuất hiện xuất huyết vi thể trong phân người từ 50 tuổi trở lên, soi đại tràng xích ma 3-5 năm một lần sau hai lần đầu tiên âm

tính cách nhau 1 năm.

Ba bệnh ác tính hay gặp nhất là ung thư đại tràng, phổi và vú; Cũng cần lưu ý là các thăm khám phát hiện bệnh mới chỉ đề cập đến 2 trong số 3 bệnh đó thôi. Các cố gắng để phát hiện đại trà ung thư phổi bằng chụp X quang lồng ngực và xét nghiệm tế bào học đờm, không làm giảm được tỷ lệ tử vong ngay cả trong nhóm người có nguy cơ cao, được theo dõi đều đặn. Tuy nhiên thầy thuốc thăm khám bệnh nhân nhằm phát hiện sớm ung thư cần biết bệnh nhân có hút thuốc lá hay không và phải khuyên can nếu họ có hút. Thái độ xử trí trước một bệnh nhân đến khám bệnh vì một triệu chứng hoặc có những rối loạn bất thường khi khám lâm sàng có thể do ung thư, đòi hỏi phải làm một số xét nghiệm thăm dò bổ sung nhằm chẩn đoán nhưng phải lựa chọn cái nào cần thiết và thích hợp nhất trong rất nhiều phương pháp X quang và xét nghiệm có trong tay (bảng 78-10). Việc lựa chọn các thăm dò bổ sung nhằm mục đích xác định mức độ lan của bệnh cần dựa vào lịch sử tự nhiên của các loại khác nhau của ung thư. Ví dụ, cần biết ung thư vú hay lan lên phổi, gan, xương, não, vú, đối diện và do đó tiến hành thăm dò sâu hơn liên quan đến các bộ phận đó trong việc xét bilăng lan rộng một cách toàn diện. Hơn nữa thầy thuốc phụ trách bệnh nhân cần biết xác xuất lan rộng ra các vị trí di căn đó dựa trên tiền sử bệnh có hay không những biến đổi qua thăm khám lâm sàng hoặc các xét nghiệm máu thông thường.

Bảng 78-10. Các thể thức bi lăng lâm sàng

I. Bệnh sử

II. Thăm khám lâm sàng bao gồm tai mũi họng

Test Papanicolaou và soi trực tràng.

II. Kỹ thuật tia xạ

A. Chụp X quang
B. Chụp siêu âm
C. Chụp điện tử cắt lớp
D. Chụp động mạch
E. Chụp nhấp nháy
F. Chụp cộng hưởng từ

III. Xét nghiệm

A. Bi-lăng huyết học
B. Test sinh hóa thăm dò các phủ tạng
C. Dấu tích u

V. Xét nghiệm tổ chức học.

Những bệnh nhân không có triệu chứng gì nhưng có ung thư vú, khám không thấy biến đổi gì trên lâm sàng ngoài một tổn thương nhỏ ở vú nắn thấy, cũng không có biến đổi gì trên xét nghiệm huyết học và sinh hóa ở máu, thường phải chụp X quang lồng ngực, chụp vú để có thể xếp loại giai đoạn trước khi lựa chọn phương pháp điều trị cuối cùng. Không có gì chứng minh trong hoàn cảnh này là việc đánh giá các cơ quan khác trong đó có ung thư vú di căn thông thường, có một ý nghĩa đáng kể. Những tình huống tương tự cũng gặp trong việc xác định chiến lược bi-lăng lâm sàng toàn diện nhằm mục đích chẩn đoán thực hiện trên các bệnh nhân trong các loại ung thư khác nhau. Vì lẽ đó, rất cần biết một cách kỹ lưỡng lịch sử tự nhiên của các ung thư thuộc mọi cơ quan, cũng như hiệu quả của việc phát hiện các ung thư này của số lượng khá lớn các xét nghiệm bổ sung nhằm mục đích chẩn đoán.

Dấu tích ung thư

Dấu tích ung thư là một rối loạn đặc hiệu của một thể đặc biệt của ung thư, ví dụ sự hiện diện của thể nhiễm sắc Ph1 là một dấu tích của bệnh bạch cầu thể tủy kinh diễn, sự hiện diện đơn độc các chuỗi K hoặc λ trên bề mặt một quần thể tế bào lympho là một dấu tích của một số hội chứng tăng sinh ác tính dòng lympho. Từ dấu tích thường được dùng với một nghĩa hạn chế hơn, chỉ các phân tử được sản xuất số lượng nhiều hoặc trong các hoàn cảnh khác nhau: 1) Phát hiện các người có yếu tố nguy cơ cao với bệnh ung thư. 2) Chẩn đoán ung thư; 3) Kiểm tra hiệu quả của điều trị; 4) Phát hiện sớm tái phát và 5) Phát hiện bằng kỹ thuật miễn dịch các ổ di căn bằng cách sử dụng các kháng thể được đánh dấu phóng xạ chống lại các dấu tích đó.

Lợi ích của các dấu tích hormon lệ thuộc vào độ nhậy của các test cho phép phát hiện chúng đồng thời mức đặc hiệu của các dấu tích đó đối với một loại riêng biệt tế bào ung thư. Các dữ kiện thu thập được qua một số lớn công trình nghiên cứu chứng minh là các dấu tích ung thư tuyệt đối đặc hiệu chưa được biết trừ chuỗi globulin miễn dịch typ vô căn tổng hợp được từ các tế bào lympho ác tính . Tuy nhiên tính chất giảm biệt và độc lập của các tế bào ung thư cho phép tổng hợp các phân tử với lượng lớn hơn bình thường hoặc vào những thời điểm không thích hợp của cuộc sống của cơ thể trở nên đặc hiệu.

Dấu tích ung thư đáng chú ý nhất đối với nhà lâm

sàng là hormon màng đệm hướng sinh dục (gonadotropin chorionic) người (HCG) đặc hiệu vì sản xuất một chuyên nhất do biểu mô lá nuôi của rau thai trong các điều kiện bình thường . Hormon cũng có thể được tiết vào trong máu do các u lá nuôi nhưng cũng có thể do các u mầm của tinh hoàn và buồng trứng. Người ta cũng thấy các trường hợp ung thư loại khác phối hợp với nồng độ cao HCG nhưng độ tập trung trong huyết thanh các trường hợp đó ít khi lớn hơn 10ng/mL khi có u lá nuôi. Lợi ích của việc định lượng HCG càng ngày càng rõ qua những dữ kiện lâm sàng cho thấy những thay đổi trong nồng độ huyết thanh của HCG ở những bệnh nhân có khối u lá nuôi tiết hormon phản ánh trung thực các thay đổi của khối u. Vì vậy, việc chọn lúc thích hợp để ngừng điều trị có thể dựa vào tiến triển của nồng độ huyết thanh. Phương pháp định lượng dùng trong lâm sàng là phương pháp miễn dịch phóng xạ, phát hiện các đơn vị phụ bê ta, để tránh phản ứng chéo với hormon hoàng thể hóa (LH).

Hai dấu tích u có ý nghĩa trên lâm sàng là các chất gen biểu lộ khi biệt hóa bình thường các tổ chức thai nhưng bị kiềm chế một phần hoặc toàn bộ ở người lớn. Các dấu tích này được gọi là kháng nguyên ung thư thai. Lúc đầu người ta nghĩ rằng kháng nguyên carcinoma phôi (ACE) là đặc hiệu của ung thư ruột nhưng các công trình nghiên cứu sau này đã chứng minh đó là một kháng nguyên không đặc hiệu kết hợp với các u và hiệu giá cũng có thể tăng lên trong một số bệnh lành tính. Trong ống dạ dày - ruột, phân tử là một gluco-protein có trong lượng phân tử 180.000 tập trung trong glycocalyx của các tế bào biểu mô, từ đó được giải phóng vào lòng ruột. Trước một bệnh ác tính, nồng độ trong máu và trong các dịch khác của cơ thể có thể tăng lên. Hiệu giá huyết thanh ACE lớn hơn nồng độ bình thường 2,5 ng/mL gặp trong hơn 50% ung thư đại tràng, tụy tạng, dạ dày, phổi và vú. Nhiều bệnh lành tính thường gặp cũng kèm theo tăng ACE nhưng điển hình không quá 10ng/mL. Có thể kể ra việc hút thuốc lá, các bệnh phổi mạn tính, xơ gan do rượu, viêm gan và các bệnh viêm của ruột. ACE không phải là đặc hiệu của ung thư và việc định lượng không được dùng như là một phương pháp hiện ung thư. Mặc dầu vậy việc định lượng lập lại nhiều lần hiệu giá ACE trên những bệnh nhân có ung thư tiết, có thể cung cấp những thông tin quý báu đối với hiệu quả điều trị và tái phát có thể có. Người ta đang tiến hành nghiên cứu khả năng thấy tăng sớm ACE huyết thanh giúp cho tiên lượng trước tái phát của ung thư đại tràng đủ sớm để có thể tiến hành phẫu thuật cắt bỏ bổ sung nhằm mục đích điều trị bệnh.

Kháng nguyên thứ hai ung thư có ích trong lâm sàng là alpha-fetoprotein (AFP) do gan sản xuất và cả do biểu bì ống tiêu hóa sản xuất trong thời kỳ thai nghén, nồng độ giảm xuống dưới 20ng/mL sau khi đẻ. Nồng độ trong huyết thanh tăng ở 70% bệnh nhân ung thư tế bào gan, ở phần lớn bệnh nhân ung thư tinh hoàn ngoài u tinh và đôi khi ở bệnh nhân ung thư ống tiêu hóa. Cũng như đối với ACE, nồng độ AFP huyết thanh có thể cao trong một số bệnh lành tính, đặc biệt trong một số bệnh gan do viêm. Xét nghiệm này cũng dùng để theo dõi tiến triển của u nhất là trong trường hợp ung thư tinh hoàn.

Cũng gặp tăng AFP hoặc HCG trong 80 đến 90% các u mọc mầm không phải là u của tinh hoàn nhưng khi không gặp dấu tích sinh hóa hoặc chỉ gặp ở nồng độ bình thường thì cũng không phải là bằng chứng không có ung thư. Một số ung thư không tổng hợp các phân tử đó. Ngoài ra, do tính không thuần nhất của ung thư, có thể thấy giảm nồng độ các dấu tích trong trường hợp có ung thư nếu một clôn phụ không tiết bắt đầu tăng sinh một cách ưu tiên hơn. Vì lẽ đó nếu bệnh tái phát, nồng độ các dấu tích không phải luôn luôn lại tăng lên.

Trong các chất chỉ điểm sinh hóa cần trong lâm sàng, có thể nêu calcitonin cho phép phát hiện các thể gia đình của carcinoma tủy, tuyến giáp ở những người bề ngoài có vẻ bình thường. Nồng độ phosphataza acid nguồn gốc tuyến tiền liệt có ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ lan (giai đoạn) của ung thư tuyến tiền liệt và theo rõi đáp ứng với điều trị.

Nhiều u, do tăng khối tế bào hoặc mất các cơ chế bình thường kiểm soát tăng sinh nên sản xuất ra ở mức quá nhiều các polypeptid mà trong điều kiện bình thường được tiết trong tuần hoàn máu do một tổ chức nguyên thủy của ung thư, ví dụ như các phân tử globulin miễn dịch do đa u tủy sản xuất ra và tăng tiết insulin hoặc gastrin do các tế bào của đảo tụy bình thường ra không được sản xuất ra từ các mô là nguồn gốc của chúng. Hiện tượng này đã được bàn đến đối với các hội chứng cận ung thư vì các phân tử dấu tích đó hoạt động tích sinh học có thể gây nên một triệu chứng lâm sàng trên người bệnh. Trong một số trường hợp u ác tính người ta đã chứng minh là các nuôi cấy tế bào u tiết ra một

loại hormon polypeptid không có trong tổ chức gốc. Không những thế người ta còn có thể chứng minh sự hiện diện trong huyết thanh bệnh nhân và trong lúc không thấy một biểu hiện lâm sàng nào, các phân tử có mối quan hệ với các hocmôn hoặc với các tiền chất bình thường. Những nhận xét đó là một bằng chứng về tầm quan trọng lớn của lệch lạc gen có thể kèm theo quá trình biểu lộ của gen ung thư và quá trình sinh ung thư.

78B. TĂNG TRƯỞNG VÀ ĐIỀU HÒA TĂNG TRƯỞNG TẾ BÀO

Có nhiều bệnh dính líu đến những dị thường trong tốc độ tăng sinh của tế bào (bảng 78B1 - 1). Trong số các bệnh này thì ung thư là trường hợp hiển nhiên nhất có kết hợp với phân chia tế bào không được kiểm soát. Một hình thái tế nhị hơn trong tăng sinh tế bào bất thường thấy trong vữa xơ động mạch, một bệnh trong đó các tế bào cơ trơn huyết quản tăng sinh quá thừa, song không thể theo cách ác tính và gây tắc nghẽn dòng máu một cách tình cờ. Các bệnh có tăng sinh không ác tính tế bào gồm các quá trình tăng sinh xơ như bệnh xơ phổi mô kẽ, và một tổ các hình thái viêm cầu thận, gan và xơ tủy. Trong các quá trình này, mô tế bào bình thường được thay thế bằng các nguyên bào sợi, và các sản phẩm ngoài tế bào của chúng. Nhiều hội chứng của bệnh là do mức độ tăng sinh tế bào quá thấp gây ra. Do vậy, trong thiếu máu của bệnh thận có thể có tình trạng tăng sinh và chín mười chậm chạp các tế bào tiền thân dáng hồng cầu trong tủy xương do thận sản xuất không đủ chất tạo hồng cầu gây ra.

Một trong những phát hiện quan trọng nhất trong nghiên cứu tăng sinh tế bào là việc nhận ra rằng các tăng sinh tế bào bình thường lẫn không bình thường đều đặt dưới sự kiểm soát của các yếu tố tăng trưởng polypeptid đóng vai trò những người truyền tin liên tế bào. Nói chung, các yếu tố tăng trưởng có thể hoạt động theo một trong ba cách. Cách thứ nhất, một số yếu tố tăng trưởng được phóng thích vào hệ tuần hoàn và tác động tại một nơi xa, y như các hormon vậy. Trường hợp điển hình của phương thức hoạt động *nội tiết* này là chất tạo hồng cầu và yếu tố tăng trưởng kiểu insulin. Cách thứ hai, một tế bào có thể phóng thích một yếu tố vào môi trường tại chỗ của nó, có lẽ vào chất cơ bản ngoài tế bào, nơi mà yếu tố này tác động lên các tế bào kế đó. Phương thức tác động này, được gọi là *cận nội tiết* , có thể là cách thông thường nhất theo các yếu tố tăng trưởng điều hòa sự sửa chữa mô tế bào và sự phát triển phôi. Cách thứ ba, các yếu tố tăng trưởng có thể tác động bằng các cơ chế *tự tiết*, theo đó một số tế bào đáp ứng với một yếu do chính nó sản xuất ra.

Các yếu tố tăng trưởng khởi thủy được khám phá nhờ đo lường năng lực của chúng điều hòa sự tăng sinh các tế bào mục tiêu đặc hiệu trong ống nghiệm. Có ba nguồn chung giúp nhận dạng và tinh chế phần lớn các yếu tố: huyết thanh, các chất chiết mô tế bào và môi trường được "điều kiện hóa" nhờ các tế bào nuôi cấy. Phần lớn các yếu tố được mô tả trong chương này đều đã được tinh chế từ các nguồn nói trên, và các chuỗi acid amin của các đoạn peptid ngắn đã được xác định trực tiếp. Dựa vào các chuỗi ADN này, người ta thiết kế các cơ cấu thăm dò để phân lập các đoạn ADNc có chiều dài đầy đủ bằng kỹ thuật lai sàng lọc. Một kỹ thuật tương tự đã được dùng để tách đơn dòng ADNc đối với nhiều thụ thể của yếu tố tăng trưởng. Một cách tiếp cận khác là làm xuất lộ cả một kho ADNc trong các tế bào và xác định các đơn dòng bằng cách đo lường hoạt tính hoặc tính phản ứng miễn dịch của yếu tố được bộc lộ hay thụ thể ("bộc lộ đơn dòng").

Bằng các kỹ thuật này, người ta đã có thể làm xuất lộ nhiều phân tử nói trên với số lượng lớn. Kết quả là một sự bùng nổ thông tin về sinh học các yếu tố tăng trưởng và nhận ra được các vai trò to lớn của chúng trong bệnh tật và trị liệu. Các phần tiếp theo sẽ bàn tới các yếu tố cá thể điều hòa sự tăng sinh các tế bào trung mô, biểu mô, nội mô và các nơron (bảng 78B - 2), sau đó bàn tới các yếu tố tăng trưởng tạo máu và các lymphokin.

Bảng 78B-1. Một số bệnh dính líu tới tăng sinh tế bào bất thường

Ung thư	Thận đa nang
Vữa xơ động mạch	Xơ cứng bì
Xơ phổi	Viêm khớp dạng thấp
Tăng huyết áp phổi tiên phát	Viêm đốt sống gây cứng khớp
U xơ thần kinh	Loạn sản tủy
U nơron thính giác	Một số bệnh thiếu máu
Bệnh xơ củ	Xơ gan
Bệnh vẩy nến	Co thắt thực quản
Sẹo lồi	Viêm xơ đường mật
Xơ nang tuyến vú	Xơ hóa sau phúc mạc
Buồng trứng đa nang	

Bảng 78B-2. Các yếu tố tăng trưởng đối với các tế bào trung mô, biểu mô, nội mô và nơron

Yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF AA, PDGFBB, PDGFAB)	Cơ trơn huyết quản, nguyên bào xơ, tế bào thần kinh đệm, nguyên bào cơ xương
Họ yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF , TGF - α, yếu tố virus đậu trâu bò)	Các tế bào biểu mô, nguyên bào xơ, tế bào thần kinh đệm
Yếu tố tăng trưởng chuyển dạng	Phần lớn các tế bào
Yếu tố tăng trưởng dây thần kinh	Các tế bào nơron giác quan và giao cảm, một số tế bào hắc tố, tế bào Schwann tế bào nội mạc vi quản
Họ yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ (FGF cơ bản, FGF mang tính acid, sản phẩm gen *int-2*, FGF Hst/Kaposi)	Các tế bào nội mô, nguyên bào xơ, tế bào cơ trơn huyết quản FGF, nguyên bào cơ xương, tế bào nơron
Yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ của tế bào sừng	Tế bào sừng
Yếu tố hoại tử u (TNF-α, TNF-β)	Một số nguyên bào xơ, tế bào nội mô, tế bào T.
Interleukin I (IL - 1α, IL - 1β)	Nguyên bào xơ, tế bào cơ trơn, tế bào T

YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG DẪN CHẤT TỪ TIỂU CẦU

Yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF: Platelet - derived growth factor) được khám phá nhờ sự hội tụ của hai tuyến thăm dò. Thứ nhất, đã hơn 50 năm qua, những kỹ thuật viên nuôi cấy tế bào đã nhận ra tầm quan trọng của các yếu tố huyết thanh trong kích thích sự tăng trưởng của các tế bào động vật. Trong các công trình hồi cứu, nhiều tác dụng kích thích tăng trưởng của huyết thanh có thể được quy cho PDGF được phóng thích từ các tiểu cầu đã hoạt hóa. Tuyến thứ hai là công trình nghiên cứu các yếu tố kích thích tăng trưởng của các tế bào cơ trơn trong các mảng vữa xơ động mạch. Công trình này đạt đỉnh cao trong việc tinh chế PDGF từ huyết thanh và từ các tiểu cầu của người, mặc dầu các nguồn khác của yếu tố này có thể cũng quan trọng in vivo. Chẳng hạn, các tế bào nội mô là một nguồn phong phú PDGF trong các huyết quản. Việc sản xuất và phóng thích PDGF từ các tế bào này được điều hòa sát sao bởi các phân tử tích tụ tại nơi có chấn thương tế bào. PDGF còn được sản xuất bởi các đại thực bào hoạt hóa, các tế bào màng đỡ của vi quản cầu thận, các tế bào giống cơ trơn trong các huyết quản, một số các tế bào phôi và nhiều typ tế bào u.

Chắc là các vai trò sinh lý chủ yếu của PDGF là trong các giai đoạn sớm nhất của phát triển phôi và trong các quá trình lành vết thương. Trong các mô tế bào người trưởng thành chỉ có một số ít tế bào là đáp ứng với PDGF; các tế bào này gồm các tế bào cơ trơn huyết quản, tế bào thần kinh đệm và các nguyên bào xơ. Năng lực của PDGF kích thích sự di chuyển và tăng sinh các tế bào trong mô, cũng như tăng cường sản xuất các protein của chất gian bào đã gợi ra một vai trò đối với PDGF trong một số quá trình bệnh lý tăng sinh xơ gồm vữa xơ động mạch, và xơ hẹp huyết quản sau khi tạo hình.

Bằng chứng là việc phát hiện một mức xuất lộ cao PDGF trong các mạch máu bị vữa xơ và một số thụ thể PDGF nhiều một cách khác thường trong các thương tổn vữa xơ động mạch tăng sinh được làm sinh thiết trong khi tiến hành cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh. Việc nghiên cứu sau này phải xác định xem liệu PDGF có dính líu đến các quá trình tăng sinh xơ không ác tính khác gồm viêm cầu thận, xơ hóa phổi, xơ tủy, thành hình sẹo lồi, và viêm khớp dạng thấp không.

Khả năng PDGF đóng một vai trò trong ung thư

lần đầu tiên được nhận biết trong các nghiên cứu virus sarcoma khỉ (SSV: Simian Sarcoma Virus) được phân lập từ sarcoma xơ xuất hiện tự nhiên ở một con khỉ. Virus này gây ra các u theo cơ chế tăng sinh nếu đem cấy vào các con khỉ và còn làm biến đổi các tế bào in vitro bằng cách làm xuất lộ gen ung thư virus *V- sis* . Cấy và làm xuất lộ gen ung thư V-sis vào các dòng nguyên bào xơ sẽ khiến các tế bào biến đổi thành tế bào u, chúng hình thành các u rắn nếu đem ghép vào con chuột cạo trụi lông. Việc khám phá ra rằng gen ung thư V-sis mã hóa một dạng PDGF là một cuộc cách mạng trong PDGF thể hiện hoạt hóa các thụ thể PDGF trong các khoang nội tế bào trước khi các thụ thể có cơ may được hoạt hóa và xuất lộ đầy đủ tại bề mặt tế bào. Sự hoạt hóa tự tiết này của các thụ thể trong phần lớn các tế bào bình thường bị ngăn chặn do sự xuất lộ độc nhất, có ảnh hưởng lẫn nhau, hoặc PDGF hoặc các thụ thể PDGF . Song một số dòng tế bào u ở người thấy xuất lộ cả PDGF lẫn thụ thể của nó và do vậy có thể cùng các con đường tự tiết tương tự.

Có thể là sự hoạt hóa tự tiết của các thụ thể PDGF là một trong nhiều bước cần cho việc biến đổi các tế bào in viro và có thể là một sự kiện bước ngoặt trong việc phát khởi một số u.

Các nghiên cứu trong tương lai về vai trò PDGF trong bệnh tật rõ căn cứ vào sự hiểu biết đầy đủ hơn cấu trúc của yếu tố và thụ thể của nó. PDGF thoạt kỳ thủy được tinh chế từ các tiểu cầu của người, được xem như một phân tử 32 - KDa gồm hai chuỗi polypeptid, gọi là chuỗi A và chuỗi B, chúng tạo thành một dị nhị trùng AB. Nhiều mô tế bào thần kinh đệm sản xuất ra các dạng đồng nhị trùng AA hoặc BB của PDGF. Những khác biệt sinh học giữa các dạng này chưa được biết rõ. Ít ra có hai typ thụ thể liên quan về mặt cấu trúc đối với PDGF, mỗi typ có một kiểu tính đặc hiệu riêng biệt gắn nhiều dạng phức tạp của yếu tố. Các thử nghiệm hiện thời tạo ra các chất đối kháng của PDGF để dùng trong điều trị các bệnh tăng sinh xơ là dựa trên việc phân tích tầm phân tử các lĩnh vực cấu trúc đóng vai trò trung gian trong việc gắn PDGF vào các thụ thể của nó và dựa vào các phản ứng tế bào đặc hiệu được thụ thể kích thích.

YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG BIỂU MÔ

Yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF : epidermal growth factor) được khám phá nhờ quan sát nổi tiếng là đem tiêm các chất chiết của tuyến nước bọt chuột nhắt vào các con chuột mới đẻ đã khiến chúng mở mắt sớm và mọc răng sớm. Sử dụng các đáp ứng này như một thử nghiệm, Stanley Cohen đã tinh chế được và nêu ra các đặc trưng polypeptid. Người ta cho rằng mở mắt sớm là do tăng trưởng và sừng hóa biểu mô được kích thích nhờ EGF .

Về sau, người ta chứng minh rằng EGF kích thích sự tăng sinh các tế bào biểu mô và các nguyên bào sợi in vitro.

Các tác dụng sinh học của EGF được thực hiện thông qua vai trò trung gian của một typ độc nhất thụ thể màng được tìm thấy chiếm ưu thế trên các tế bào biểu mô và các nguyên bào sợi. Thụ thể này cũng gắn với và đáp ứng với ít nhất hai yếu tố tăng trưởng phụ giống EGF . Các yếu tố phụ này bao gồm yếu tố tăng trưởng làm alpha (TGF - α), một polypeptid lần đầu tiên được phân lập từ môi trường điều kiện hóa nhờ các tế bào u, và yếu tố tăng trưởng virus bệnh đậu được mã hóa bởi một gen virus bệnh đậu. Ba loại phân tử phức hợp này chỉ chiếm chừng 20 phần trăm chuỗi acid amin đồng nhất. Chúng thể hiện tác động như những chất gây phân bào in vitro và chỉ khác nhau chút ít về năng lực gắn với thụ thể EGF mà thôi.

Một sự kiện gây không ít ngạc nhiên trong lĩnh vực yếu tố tăng trưởng là việc khám phá ra rằng trình tự lĩnh vực tương bào của thụ thể EGF có liên quan mật thiết với trình tự của một gen biến đổi (gen gây ung thư) của virus gây bệnh tăng nguyên hồng cầu ở loài chim, gen *V-erb B*. Cơ chế phân tử đích thực theo đó những khác biệt chuyển thụ thể EGF bình thường thành một protein biến đổi thì chưa được biết. Nhờ mối liên quan giữa thụ thể EGF với gen ung thư V - erbB nếu người ta đặt tên gen tế bào bình thường của thụ thể EGF là gen *c - erbB*. Một virus khác, virus gây bệnh bạch cầu ở loài chim, sử dụng thụ thể EGF để biến đổi các tế bào bằng một cơ cấu khác, theo đó sự xuất lộ thụ thể EGF được gia tăng nhờ ghép các trình tự cấu trúc virus vào các vùng bên của gen thụ thể. Sự xuất lộ bị hư tổn của gen này gây ra bệnh tăng nguyên hồng cầu.

Một gen họ hàng gần gũi với gen thụ thể EGF là gen ung thư nguyên mẫu *neu* , cũng được mệnh danh là gen HER - 2/ neu . Gen Her - 2/ neu giống 50% gen thụ thể EGF trong trình tự mã hóa của

nó và được định vị trên thể nhiễm sắc 17. Cấu trúc protein được mã hóa bởi HER -2/neu tiên đoán được rằng nó là một thụ thể yếu tố tăng trưởng, mặc dầu phân tử phức hợp của nó chưa xác định được. Một trong những phát hiện hấp dẫn nhất từ các nghiên cứu về gen này là sự khác biệt mấu chốt giữa gen ung thư neu và gen HER - 2/neu bình thường chỉ đơn thuần là một sự thay thế acid amin, trong phạm vi xuyên màng. Phát hiện này hậu thuẫn cho giả thuyết nói rằng *"các đột biến đã được xác định rõ trong các phân tử điều hòa tăng trưởng bình thường có thể dính líu đến sự phát sinh ung thư"*

Các nghiên cứu khác đã gợi ra rằng có một sự xuất lộ gia tăng thụ thể EGF hoặc gen HER - 2/ neu trong ung thư ở người. Chẳng hạn, gen ung thư nguyên mẫu HEr 2/neu được khuếch đại trong 25 tới 30 phần trăm số ung thư vú tiên phát ở người, và tình trạng hư biến này mang tính dự báo tiên lượng bệnh. Một sự kết hợp tương tự đã được báo cáo trong ung thư buồng trứng. Quan niệm những hư biến trong sự xuất lộ gen HER - 2/neu có ý nghĩa quan trọng trong cơ chế sinh bệnh các u được hậu thuẫn nhờ các quan sát nói rằng:

(1) Sự xuất lộ quá mức gen ung thư nguyên mẫu *HER 2/ neu* bình thường có thể gây ra biến đổi trong các tế bào chuột nhắt in vitro, và

(2) Gen *neu* đột biến của chuột đồng thấy xuất lộ trong chuột nhắt được chuyển gen làm phát sinh carcinoma tuyến vú. Các kết quả nghiên cứu này có thể giúp cải tiến các chiến lược chẩn đoán và điều trị ung thư vú và buồng trứng cũng như các u khác có nguồn gốc tế bào biểu mô.

CÁC YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG LÀM BIẾN ĐỔI TẾ BÀO

Một số các yếu tố tăng trưởng đã được phân lập từ môi trường đã được điều kiện hóa bởi các tế bào u. Hai trong số yếu tố này được tinh chế dựa trên cơ sở tác động hiệp đồng của chúng trong việc kích thích sự tăng trưởng các nguyên bào sợi trong thạch mềm, một kỹ thuật thường được dùng làm một chỉ số "biến đổi" tế bào. Là vì các tế bào ung thư tăng trưởng trong thạch mềm nên người ta cho rằng các yếu tố tăng trưởng trước hết là các tác nhân gây gián phân có dính líu đến sự phát sinh u và được gọi là *yếu tố tăng trưởng u* . Tuy vậy, vai trò chủ yếu của chúng thể hiện trong quá trình phát triển phôi và trong quá trình sửa chữa mô tế bào.

Yếu tố tăng trưởng làm biến đổi alpha (TGF - α- Transforming growth factor - α) là một tác nhân gây gián phân đối với các tế bào biểu mô và thể hiện bắt chước EGF về mặt năng lực gắn và hoạt hóa các thụ thể EGF . Khác biệt chính yếu giữa TGF - α với EGF thể hiện trong các kiểu xuất lộ của chúng, đặc biệt trong quá trình tạo phôi. Cả hai yếu tố này đều có thuộc tính bất thường là được tổng hợp như những protein tiền thân có các trình tự cấu trúc xuyên màng và có thể nằm ở bề mặt tế bào chất tiền thân này có thể hoạt hóa các thụ thể trên các tế bào không dính líu đến các yếu tố hòa tan. Typ tương tác này có thể là đặc biệt quan trọng trong quá trình tạo cơ quan.

Yếu tố tăng trưởng làm biến đổi bêta (TGF - β), về mặt lịch sử, thấy gắn với TGF - α, song các khác biệt chức năng giữa chúng với nhau thì thể hiện rõ hơn là sự tương đồng giữa chúng với nhau. Các hoạt tính sinh học của họ TGF - α bao gồm cả một loạt các đáp ứng tế bào có thể gây lầm lẫn như tăng sinh một số tế bào (nhất là các tế bào mô liên kết), ức chế tăng sinh một số khác (ví dụ tế bào lympho hoặc tế bào biểu mô), tăng cường sản xuất collagen và chất cơ bản ngoài tế bào, và làm xuất lộ các phân tử dính tế bào. Vì lý do có một loạt các phản ứng in vitro như vậy nên người ta không ngạc nhiên thấy khi tiêm TGF - α cho các con vật thực nghiệm thì một giờ sau xuất hiện ở nơi tiêm một hiện tượng lên tổ chức hạt phong phú và một đáp ứng xơ hóa. Yếu tố TGF - β có thể đóng một vai trò trong quy trình xơ hóa thấy trong bệnh xơ hóa phổi, trong hình thành sẹo lồi, xơ gan, cứng bì, viêm khớp dạng thấp hoặc trong bệnh thủy tinh - võng mạc tăng sinh. Một trường hợp thậm chí còn đáng ngạc nhiên hơn nữa là vai trò của TGF - β trong quá trình tạo xương và sụn của phổi. Có thể có khả năng dùng TGF - β để kích thích quá trình tạo chất cơ bản của xương và có thể làm tăng tốc độ liền xương. Việc mới đây phát hiện TGF - β trong tế bào cơ tim với số nhồi máu cơ tim thực nghiệm khiến nghĩ tới một vai trò của yếu tố này trong việc sửa chữa thương tổn cơ tim.

Người ta cũng chú ý nhiều đến tác dụng ức chế tăng trưởng của TGF - β. Có thể là một tình trạng mất

đi sự kiểm soát tiêu cực sự tăng sinh tế bào góp phần vào quá trình tạo ra u.

CÁC YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI

Các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFs : Fibroblasts growth factors) tạo thành một nhóm polypeptid đồng về mặt cấu trúc, chúng kích thích sự tăng sinh các tế bào biểu mô, các nguyên bào sợi, các tế bào cơ trơn thành mạch, các nguyên bào cơ xương và một số hình thái tế bào biểu mô. Chúng cũng là các yếu tố dinh dưỡng đối với các nơron. GFGs có năng lực hiếm thấy là kích thích sự tạo thành các mạch máu tân tạo, một quá trình được gọi là tạo mạch máu, bằng cách kích thích các tế bào nội mô để di chuyển qua thành mạch và tăng sinh thành các mầm vi quản. Dành rằng quá trình tạo mạch máu có thể có lợi trong một số bối cảnh nào đó, như trong phát triển phôi hoặc trong thiếu máu cục bộ cơ tim, chẳng hạn, song nó có thể có tác hại trong một số điều kiện bệnh lý nào đó như bệnh võng mạc do đái tháo đường, hoặc sự tạo thành các mạch máu mới cần có các u tăng trưởng vượt quá một kích thước nào đó (quá trình tạo mạch máu của u). Theo một nghĩa nào đó, tạo mạch máu do FGF gây ra được xem như sự phát triển các mạch máu tân tạo trong điều kiện bình thường của phôi. Thực vậy, FGFs được xuất lộ trong các giai đoạn sớm nhất của quá trình tạo phôi động vật có xương sống, điều này gợi ra rằng chúng đóng những vai trò khác trong sự phát triển.

Họ FGF gồm ít nhất bảy phân tử riêng biệt nhưng có cấu trúc liên quan với nhau, mỗi phân tử được mã hóa bởi một gen khác nhau. Hai FGF đầu tiên (mang tính acid và mang tính kiềm) được tinh chế từ các mô tế bào được biết là phóng thích ra các yếu tố gây gián phân và tạo mạch máu.

Nhiều FGF phụ (ví dụ: FGF - 5, FGF sarcoma Kaposi, và sản phẩm gen *int* - 2) đã được nhận dạng dựa vào năng lực biến đổi tế bào của chúng cùng xuất lộ với các thụ thể FGF. Người ta đã chứng minh rằng không những chỉ có các FGF phức tạp mà còn có cả các hình thái phức tạp của thụ thể FGF phức tạp mà còn có cả các hình thái phức tạp của thụ thể FGF nữa, mỗi hình thái có một phạm vi gắn bó riêng biệt • Thử thách trị liệu là nhằm học cách sao ngăn chặn, một cách đặc hiệu, các tác hại của FGFs, chẳng hạn như trong tạo mạch máu của u, hoặc nhằm tăng cường các tác dụng có lợi, chẳng hạn, trong sự tái tạo dây thần kinh hoặc trong quá trình tạo ra mạch máu trong mô tế bào thiếu máu.

HORMON TĂNG TRƯỞNG VÀ YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG GIỐNG INSULIN

Hormon tăng trưởng do tuyến yên sản xuất ra là một trong các phân tử điều hòa tăng trưởng được biết lần đầu tiên. Vai trò quan trọng của nó trong sự phát triển xương in viro đã được thừa nhận do khả năng của nó khôi phục tốc độ tăng trưởng ở những trẻ em và các con vật thực nghiệm có thiếu hụt hormon tăng trưởng. Nhiều tác dụng của hormon tăng trưởng có thể được quy cho sự kích thích việc giải phóng yếu tố I tăng trưởng giống insulin (IGF - 1: Insulin - like growth factor 1) từ gan đổ vào máu. IGF - 1 tác động như một tác nhân gây gián phân trực tiếp lên các tế bào có chứa thụ thể IGF - 1, một thành viên của họ enzym tyrosin kinaza của các phân tử chuyển dẫn tín hiệu. Liệu hormon tăng trưởng, ngoài tác dụng thông qua vai trò trung gian của IGF -1, còn có tác dụng trực tiếp hay không, đó đã là một đề tài nghiên cứu sâu rộng: thụ thể hormon tăng trưởng là một phân tử được tìm thấy hoặc như một thụ thể màng thiếu các trình tự enzym tyrosin kinaza hoặc như một dạng hòa tan đã bị cắt xén không có một vùng xuyên màng hoạt động như một hormon tăng trưởng trong máu lưu hành có gắn protein.

Điều lý thú là có nhiều kiểu tăng trưởng không bình thường ở người có dính líu với hormon tăng trưởng hoặc các hệ IGF - 1. Trong chứng lùn Laron, có một tình trạng thiếu hoàn toàn hormon tăng trưởng có ái tính cao gắn với protein (được xem là dạng hòa tan đã bị cắt xén của thụ thể) trong huyết tương và cũng thiếu cả các thụ thể tăng trưởng của gan. Những người lùn tịt ở châu Phi thấy có một khuyết tật ít nghiêm trọng hơn trong nồng độ hormon tăng trưởng gắn protein. Một hội chứng hiếm gặp kháng IGF - 1 và lùn có dính líu đến một tình trạng giống như giảm các thụ thể IGF - 1.

YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG THẦN KINH

Năm 1952, Rata Levi - Montalcini chứng minh rằng các mô tế bào sarcoma của chuột đem cấy vào mầng đệm niệu nang của phôi đã làm tăng đáng kể kích thích và số các nơron cảm giác và giao cảm của gà

con. Phát hiện này có thể được quy cho các nơron được sống sót gia tăng mà bình thường ra phải thoái hóa trong quá trình tạo ung thư. Yếu tố có trách nhiệm đối với quá trình này đã được tinh chế và được đặt tên là *yếu tố tăng trưởng thần kinh* (NGF: *Nerve growth factor*), song ban đầu được xem một yếu tố "sống sót" hay "duy trì" thay vì một thành phần gây gián phân. Tiếp theo, nhiều thực nghiệm đã chứng minh vai trò NGF trong sự sống sót nơron và trong việc các nơron cảm giác nhắm tới mục tiêu các mô tế bào đặc hiệu. Gần đây, người ta chứng minh NGF có các tác dụng trong hệ thần kinh trung ương cũng như trong các mô tế bào khác và có thể còn dính líu tới một số quá trình không liên hệ với nơron nữa. Do vậy, người ta tìm thấy các thụ thể NGF trên các tế bào nội mô vi quản, các tế bào biểu mô cơ, các tế bào quanh huyết quản và các tế bào bón.

Yếu tố tăng trưởng thần kinh đã được phân lập như là một phức hợp các đơn vị phụ alpha, bêta và gama không liên kết về mặt đồng hóa trị. Đơn vị phụ bêta có trách nhiệm đối với các đáp ứng sinh học của NGF và gắn vào thụ thể NGF như một chất nhị trùng. Mặc dầu người ta đã biết trình tự acid amin sơ cấp của thụ thể, song người ta còn biết ít về cơ chế tác dụng của nó là vì, khác với các thụ thể PDGF, EGF , insulin, và IGF - 1, thụ thể NGF lại không phải là một tyrosin kinaza. Mối quan tâm chính yếu về mặt lâm sàng đã tập chú vào đề xuất rằng nó có thể hữu ích về mặt tư liệu trong việc thúc đẩy tái tạo thần kinh. Cũng có thể là một tình trạng thiếu hụt NGF hoặc thiếu hụt các yếu tố liên hệ đóng một vai trò trong các bệnh thoái hóa.

CÁC YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG ĐỐI VỚI CÁC TẾ BÀO MÁU

Việc kiểm soát tăng sinh và biệt hóa các tế bào máu là các quá trình sống còn đối với sự duy trì các nồng độ thỏa đáng các tế bào trong máu lưu hành và đối với các đáp ứng của hệ miễn dịch chống lại các chất ngoại lai.

Việc kiểm soát này được hoàn tất phần lớn bằng các cơ chế cận tiết theo đó một typ tế bào cảm ứng các kích thích của môi trường, phóng thích các yếu tố tác động, thường trong phạm vi gần, để điều hòa tăng sinh và biệt hóa một typ tế bào thứ hai. Hệ phức hợp các tương tác tế bào - tế bào được duy trì nhờ kiểm soát với mức độ đặc biệt cao sự xuất lộ không những các yếu tố tăng trưởng mà cả các thụ thể của chúng trong các tế bào đáp ứng.

Đây là cơ sở của một màng lưới phức tạp các tương tác trong vô số các typ tế bào của các mô như tủy xương và hạch lympho hoặc tại những nơi có viêm. Tuy việc phân tích ở tầm phân tử và tầm tế bào các quá trình này đã giúp ta hiểu biết các nguyên lý tổng quát theo đó sự tăng trưởng và biệt hóa các tế bào máu được điều hòa, song thuật ngữ học dùng trong lĩnh vực này thì còn mơ hồ. Việc phân loại các yếu tố này thành các yếu tố tạo máu và các lymphokin là để hiểu các vai trò sinh học của chúng.

Các yếu tố tạo máu Việc đầu tiên đi sâu tìm hiểu vai trò các yếu tố tăng trưởng tạo máu là xuất phát từ các thực nghiệm nuôi cấy tế bào tủy. Việc nuôi cấy tế bào này chỉ được hoàn tất với sự hiện diện của các tế bào "cho ăn", chúng sản xuất ra các yếu tố cần cho sự tăng trưởng của các tế bào tổ tiên có nguồn gốc từ tủy xương của mỗi typ tế bào tủy. Thuật ngữ *yếu tố kích thích từng dòng tế bào* được dùng để chỉ các peptid kích thích sự tăng trưởng và chín muồi của các dòng tế bào hạt hoặc tế bào đơn nhân trong thạch mềm. Các thử nghiệm này cho phép tinh chế và quy định các đặc điểm của các yếu tố. Một số yếu tố, như yếu tố kích thích dòng đại thực bào (CSF-1) tỏ ra đặc hiệu đối với một dòng, trong khi một số khác, như yếu tố kích thích dòng tế bào hạt và đại thực bào (GM-CSF) thì thấy tác động vào nhiều dòng (bảng 9-3). Tuy vậy, ngày càng rõ là việc phân loại ban đầu dựa vào typ tế bào đáp ứng có thể là một việc đơn giản hóa quá mức. Chẳng hạn, lúc đầu người ta nghĩ rằng G-CSF chỉ tác động vào các dòng tế bào hạt không thôi thì nay rõ là tác động vào vô số các dòng tại nhiều giai đoạn biệt hóa khác nhau.

Việc nghiên cứu các yếu tố tăng trưởng tế bào tủy đã gợi ra các cách tiếp cận mới trong điều trị một số bệnh. Hiển nhiên nhất là việc dùng các yếu tố tăng trưởng ngoại sinh cho người bệnh giảm tế bào máu. G-CSF và GM-CSF có khả năng làm tăng số lượng tế bào hạt ở những người bệnh giảm sản tủy ở mức độ nhẹ do các thuốc gây độc tế bào gây ra hoặc ở những người mắc các bệnh như giảm bạch cầu trung tính mạn tính, giảm sinh tủy, thiếu máu bất sản tủy, hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải

(AIDS), tăng bạch cầu thể tế bào lông (tế bào giống như lông tóc của cơ quan Corti - ND), hoặc bệnh tạo huyết chu kỳ. Hiệu quả của G-CSF và GM-CSF trong các hội chứng này không nhất thiết hàm ý rằng các bệnh này là do thiếu hụt yếu tố gây ra, mà nó có thể phản ánh một điều bổ ích về mặt lâm sàng là kích thích tăng sinh và biệt hóa tế bào mầm đáp ứng với các yếu tố ngoại sinh. Điều đáng chú ý là GM-CSF không những chỉ làm tăng các tế bào trung tính, tế bào ưa acid và các bạch cầu đơn nhân trong máu lưu hành mà nó còn làm tăng cả tế bào lympho, tiểu cầu và tế bào liên võng nữa, điều này chỉ ra tính phức tạp của các tác dụng của GM-CSF.

Một vấn đề đang gây tranh cãi nhiều hơn là việc dùng các yếu tố tăng trưởng tạo máu trong điều trị bệnh bạch cầu thể tủy. Ứng dụng này là căn cứ trên điều quan sát thấy ngoài các tác dụng tăng sinh ra, các yếu tố này còn có khả năng gây ra biệt hóa một số tế bào tiền thân của dòng tủy. Người ta biết GM-CSF và G-CSF gây biệt hóa các tế bào bệnh bạch cầu in vitro. Tuy nhiên có mối quan tâm là cách điều trị như vậy đã có thể cải thiện nhanh chóng bệnh bạch cầu song lại gây e ngại nếu dòng các yếu tố này để điều trị các trường hợp giảm sinh tế bào máu.

Erythropoietin (chất tạo hồng cầu), một yếu tố đã được nghiên cứu hơn 50 năm trước khi người ta biết đầy đủ các đặc tính của nó, trước hết do thận sản xuất ra, song còn do các đại thực bào của gan và tủy xương tạo ta nữa. Nó khác nhiều yếu tố tạo huyết khác và khác lymphokin ở chỗ nó tác động in vivo như một hormon (nghĩa là tại các nơi "xa") nhiều hơn là một yếu tố tăng trưởng "cận tiết" tại chỗ. Khi dùng cho người bệnh suy thận giai đoạn cuối, nó có thể kích thích làm tăng khối hồng cầu tuy có gây một số phản ứng phụ tương đối nhẹ như khó thở nhất thời, đau khớp, đau cơ, cảm giác nóng bừng ở mặt, đau xương hoặc tăng áp lực máu tâm trương. Chất tạo hồng cầu chắc là hữu ích trong các trường hợp như thiếu máu trong bệnh mạn tính và giảm sinh tủy xương do biện pháp hóa học gây ra.

Một trong các yếu tố tạo máu đặc hiệu nhất là yếu tố kích thích thực bào (CSF - 1). Yếu tố này tác động lên các thụ thể đặc hiệu của tế bào đơn nhân, chúng liên hệ mật thiết về mặt cấu trúc và, chừng mực nào đó, về mặt cơ chế với các thụ thể PDGF. Thụ thể CSF-1 tỏ ra đóng một vai trò trong các tế bào đơn nhân giống vai trò các thụ thể PDGF trong các tế bào cơ trơn huyết quản. Thụ thể CSF-1 cũng là một dạng gen ung thư, sản phẩm gen *v-fms*, thấy trong một số u ở mèo. Do vậy, thụ thể CSF-1 cũng được biết là "*gen ung thư nguyên mẫu c-fms*".

Bảng 78B-3. Các yếu tố tăng trưởng tạo máu

Yếu tố	Thuật ngữ khác	Dòng đáp ứng
CSF-1	MCSF, MAI-Im	Đại thực bào
G-CSF	MGI-IG, chất tạo nhiều dòng, yếu tố biệt hóa	Bạch cầu hạt
GM-CSF	MGI-IGM, CSF-α, CSF-2, chất tạo nhiều dòng - α	Đại thực bào và bạch cầu hạt
IL-3	Multi CSF-α, yếu tố hoạt hóa tế bào mầm, yếu tố tăng trưởng tạo máu 2 hoạt tính thúc đẩy, yếu tố tăng trưởng tế bào bón	Đại thực bào, bạch cầu hạt, bạch cầu ưa acid, mẫu tiểu cầu cầu, tế bào bón
Chất tạo hồng cầu		Tế bào dạng hồng cầu
Chất tạo tiểu cầu		Mẫu tiểu cầu

Lymphokin (cytokin) Việc tìm kiếm các yếu tố hỗ trợ cho sự tăng trưởng các tế bào lympho bình thường in vitro đã dẫn tới kết quả nhận biết được một nhóm các phân tử, được gọi là *lymphokin* hay *interleukin* mà khởi đầu người ta tin là các tín hiệu đặc hiệu ngoài tế bào giữa các dòng tế bào khác nhau trong hệ miễn dịch. Tuy vậy, ngày nay đã có bằng chứng hiển nhiên là cả việc sản xuất lẫn đáp ứng với lymphokin đều không chỉ giới hạn ở các tế bào có thẩm quyền miễn dịch. Do vậy thuật ngữ tổng quát hơn, *cytokin*, đã được dùng cho nhóm các protein. Sự tăng trưởng và chín muồi của các tế bào lympho tùy thuộc một kiểu xuất lộ các yếu tố này được điều hòa ở mức độ cao và tùy thuộc các thụ thể của chúng trong các dòng tế bào khác nhau. Sự hoạt hóa các đáp ứng miễn dịch tùy thuộc một kiểu điều hòa không kém phần phức tạp.

Interleukin I (Il-I) do nhiều typ tế bào sản xuất ra và có nhiều nhóm tác dụng khác nhau gồm một số các phản ứng dính líu đến đáp ứng pha cấp diễn. Nó có các tác dụng gây gián phân đối với cả tế bào T lẫn các tế bào cơ trơn thành mạch máu, đặc biệt nếu nó tác động kết hợp với các yếu tố tăng trưởng khác. Các yếu tố hoại tử u tham gia nhiều hoạt động của IL-1. IL-2 đóng một vai trò quan trọng tăng sinh và chín muồi tế bào T và còn tăng cường hoạt tính tiêu tế bào của một dòng tế bào tiêu diệt có thể phá hủy các tế bào u. Do vậy khả năng dùng nó vào trị liệu u đang được thăm dò. IL-3 kích thích tăng trưởng và biệt hóa các tế bào tiền thân tạo máu của vô số các dòng tế bào và còn là một yếu tố tăng trưởng của các tế bào bón. IL-3, IL-4 và IL-5 thể hiện đóng các vai trò quan trọng trong các đáp ứng dị ứng và viêm chống các ký sinh vật.

Các lymphokin hiện nay được ghi nhận về tính đa dạng của các đáp ứng do mỗi yếu tố gây ra nhiều hơn là về tính đặc hiệu hạn hẹp của nó. Chúng có nhiều tác động chồng chéo nhau và nhiều lymphokin tác động một cách gián tiếp bằng cách làm xuất lộ và phóng thích các lymphokin khác. Phần lớn tác động tại chỗ như các yếu tố cận tiết song một số khác thì tác động như các yếu tố tự tiết. Vì lý do này, khả năng dùng các lymphokin làm tác nhân trị liệu có thể là phức tạp do có nhiều phản ứng phụ. Tuy vậy, việc hiểu biết các yếu tố quan trọng này cũng giúp ta hiểu sâu hơn một số bệnh của hệ miễn dịch.

CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG

Cơ chế theo đó các yếu tố tăng trưởng kích thích tế bào rời bỏ một giai đoạn yên lặng, được gọi là "G_O" theo thuật ngữ học chu kỳ sinh sản tế bào, để bước vào giai đoạn G_1 là đỉnh điểm trong quá trình tổng hợp ADN (pha S) dính líu đến các tương tác giữa nhiều phân tử trong bào tương với nhau. Mặc dầu có những khác biệt trong các cơ chế tác động giữa các thụ thể yếu tố tăng trưởng, song cũng có một số nét chung. Trước hết, cần có quá trình sao chép của một nhóm các gen điều hòa tăng trưởng đã được chuyên biệt hóa (hình 78B-1). Thứ đến, phần lớn các thụ thể yếu tố tăng trưởng đều hoạt hóa các men kinaza* tế bào và quá trình thủy phân phosphatidylinositol. Các thụ thể tương ứng với nhiều yếu tố tăng trưởng, gồm PDGF, EGF , FGF và IGF - 1, đều là các enzym tyrosin kinaza cả.

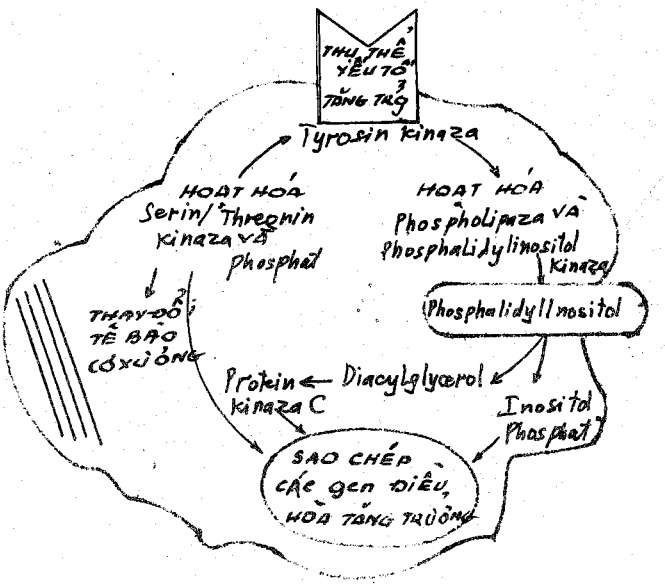
Hiện nay người ta hiểu rõ nhất cơ chế tác dụng của họ thụ thể này. Trên nền gắn với phân tử liên kết thụ thể photphoryl hóa nhiều cơ chất đặc hiệu thực hiện trên các phần còn lại của tyrosin. Các cơ chất này bao gồm các serin/ threonin kinaza, phospholipaza C, và phosphatidylinositol kinaza. Người ta cho rằng men serin/ threonin kanaza làm tăng quá trình sao chép các gen điều hòa tăng trưởng có lẽ bằng cách điều hóa tình trng phosphoryl - hóa các yếu tố sao chép trong bào tương. Các enzym phospholipaza C và phosphatidylinosital kinaza tác động trên màng phosphatidylinositol để tạo ra diaxylglyserol hoạt hóa protein kinaza C, là tác nhân điều hòa sao chép gen đã biết. Ngoài ra, các thông tín viên inosital phosphat thứ cấp được giải phóng song vai trò đích thực của chúng trong điều hòa tăng trưởng thì còn cần được xác định thêm.

Các thụ thể màng không thuộc họ tyrosin kinaza của các thụ thể yếu tố phát triển có thể tác động trên một số chú không phải tất cả các con đường chuyển hóa này chẳng hạn, thụ thể tăng tiêu adrenalin anpha 1. Thụ thể serotonin, hoặc thụ thể angiotensin có thể hoạt hóa phospholipaza C thông qua các protein gắn guanyl nucleotid cũng có thể kích thích các sự kiện thông qua vai trò trung gian của

---

(*) *Một nhóm phụ các men trasnferaza, gồm các enzym xúc tác quá trình chuyển của một phân tử năng lượng cao, thường là ATP sang một phân tử tiếp nhận, hoặc một enzym hoạt hóa zymogen (ND).*

Hình 78B - 1. Sơ đồ mô tả tác động của một thụ thể yếu tố tăng trưởng tyrosin kinaza



diaxylqlyserol song lại không phát khởi được một số các phản ứng khác tùy thuộc enzym tyrosin kinaza.

Do vậy, trong một số trường hợp, các catecholamin, serotonin hoặc angiotensin có thể hoạt động với chức năng các yếu tố tăng trưởng.

Có nhiều thụ thể yếu tố tăng trưởng tyrosin kinaza cũng như các tyrisin kinaza khác của tế bào có thể xuất lộ như các protein sinh ung thư (gây ung thư). Các dạng sinh ung thư của các enzym kinaza không phải là thụ thể (*sre, yes, fes, fps,* v.v...) và các thụ thể tyrosin kinaza (*(v-erbB, v-fms* và *v-kit*) kích thích các con đường điều hòa tăng trưởng theo một cách không được điều hòa. Các gen ung thư khác mã hóa các dạng hoạt hóa của enzym *raf* serin/threonin kinaza, các protein *myc* và *fos*, và các protein tế bào khác điều hòa các con đường chuyển hóa được trình bày trên hình 78B-1. Kết quả thực của sự xuất lộ một protein tạo ung thư là ở chỗ một con đường điều hòa tăng trưởng bình thường bị thay thế bởi một hoạt tính cao mang tính chất thể tạng độc lập với một yếu tố tăng trưởng.

Cơ chế theo đó một yếu tố tăng trưởng gắn vào thụ thể của nó và hoạt hóa thụ thể là mấu chốt cho các tác động của tất cả các yếu tố tăng trưởng. Các cấu trúc của các phân tử kết hợp của các yếu tố và thụ thể hiện nay đang được nghiên cứu và sẽ cung cấp các thông tin cho phép thiết kế các chủ vận và các tác nhân đối kháng yếu tố tăng trưởng mới.

Tác dụng của phân tử kết hợp trên phân tử thụ thể thay đổi tùy theo các thụ thể. Trong một số trường hợp, phân tử kết hợp có thể gây ra quá trình nhị trùng hóa thụ thể và tạo thành một phạm vi nhị trùng trong bào tương có hoạt tính được tăng cường. Trong trường hợp các tyrosin kinaza thụ thể "phosphoryl-hóa tự động" liên phân tử có thể xảy ra nếu thụ thể được nhị trùng hóa. Hoặc giả, phân tử kết hợp có thể khiến thụ thể tương tác trực tiếp với các phân tử tế bào khác, có lẽ thông qua một sự thay đổi thích hợp được tạo ra trong một phạm vi xuyên màng của bào tương.

Sự hiểu biết các quá trình này sẽ đưa tới các tiếp cận mới theo đó những hiện tượng do yếu tố tăng trưởng kích thích sẽ diễn ra theo kiểu bắt chước hay đối kháng.

78C. PHÁT TÍN HIỆU QUA MÀNG DO CÁC THỤ THỂ

Các tế bào của chúng ta sống trong một thế giới có nước, và đời sống của chúng tuyệt đối tùy thuộc vào tính toàn vẹn của hàng rào ngăn các phân tử hòa tan trong nước - chúng quyết định các ranh giới của tế bào, gọi là màng tế bào. Ví lý do màng này được cấu tạo bằng hai lớp phospholipid nên nó hình thành một tấm chắn thực sự không thấm nước khiến các phân tử ưa nước được hòa tan trong các môi trường nước ngoài và trong tế bào không thể qua lại được. Mặc dầu màng mặt ngoài là cần thiết cho sự tồn tại của tế bào, song chính tính không thấm nước của nó lại đặt ra các vấn đề về hoạt động của tế bào: một số sản phẩm chuyển hóa chủ chốt, theo một cách được điều hòa, phải có khả năng vượt qua màng, và các thông tin về môi trường bên ngoài phải được truyền đạt đến bên trong tế bào. Vấn đề đầu tiên trong số các vấn đề này được giải quyết bằng cả một loạt các hệ vận chuyển, và vấn đề thứ hai bằng một lớp các phân tử, được gọi bằng *các thụ thể*, chính là đối tượng được bàn đến trong chương này.

Thuật ngữ *thụ thể* thường được định nghĩa theo hai cách khác nhau. Theo cách *định nghĩa* mang tính *thao tác* thì các thụ thể được xác định dựa vào các đặc tính gắn của chúng; bất cứ phân tử bề mặt tế bào nào gắn chặt các chủng loại phân tử đặc hiệu thì đều gọi là một thụ thể đối với cái được gắn. "Các thụ thể" được định nghĩa theo cách này đúng là bao gồm cả một loạt đầy đủ các typ chức năng của phân tử trong đó có các thực thể như các phân tử dính kết tế bào được dùng để gắn các tế bào với nhau và bắt giữ các protein vận chuyển các phân tử giống như glutamat vượt qua màng tế bào. Trong chương này, chúng ta dùng *định nghĩa* các thụ thể về mặt *chức năng*: một lớp các protein nằm trong màng mặt ngoài tế bào truyền qua màng thông tin về sự hiện diện các phân tử đặc hiệu bên ngoài tế bào. Theo cách định nghĩa này, các thụ thể là các phân tử làm nhiệm vụ báo tin cho bên trong tế bào biết tin tức về môi trường bên ngoài.

Các thụ thể được sắp xếp theo ba phạm trù tùy theo cơ chế báo tin của chúng: các kênh, các thụ thể cặp đôi với protein G và các tyrosin kinaza (bảng 78C-1). Chắc chắn sẽ có thêm các phạm trù bổ sung là vì ta cần biết nhiều hơn nữa về các họ gen đúng là có trách nhiệm đối với các thụ thể làm nhiệm vụ mã hóa. Ba lớp thụ thể này sẽ lần lượt được xem xét.

CÁC THỤ THỂ SÁT NHẬP CÁC KÊNH ION

Có bốn typ kênh thụ thể hiện nay đã được thừa nhận, mặc dầu các typ khác chắc chắn cũng có tồn tại. Bốn lớp hiện thời, được đặt tên dựa vào phân tử kết hợp của chúng, là các kênh acetylcholin, glycin, acid gama-aminobutyric (GABA) và kênh thụ thể glutamat. Ba protein đầu tiên có các trình tự sắp xếp đã biết suy ra từ phương pháp phân tích gen học phân tử các đơn dòng bổ sung ADN (cDNA: complementary DNA); các cấu trúc phân tử đối với các kênh thụ thể glutamat hiện nay vẫn chưa được biết. Trong nội bộ mỗi lớp, người ta biết được một số các lớp phụ - có lẽ là nửa tá.

Các kênh thụ thể là các protein gắn với màng được xác định bằng cơ chế phát tín hiệu của chúng: phân tử liên kết tạo ra một thay đổi thích hợp mở ra một lỗ xuyên màng có nước trong thụ thể và cho phép các ion đi qua hai lớp lipid của màng. Lúc này, tín hiệu là một thay đổi điện thế do luồng ion tạo ra; tuy vậy, trong một trường hợp, một typ kênh thụ thể glutamat, một luồng ion calci và rút cuộc là sự thay đổi nồng độ bên trong tế bào mục tiêu tạo ra một phương diện quan trọng của tín hiệu. Dòng ion nào và thay đổi điện thế như thế nào sẽ diễn ra là tùy thuộc typ kênh. Các kênh thụ thể acetylcholin và glutamat cho phép các ion natri và kali vượt qua màng và tạo ra những thay đổi điện thế dương (hiện tượng khử cực của tế bào). Ngoài ra một typ kênh thụ thể glutamat, một kênh đã nói ở trên, còn cho phép dòng ion calci đi vào trong tế bào. Các kênh thụ thể GABA và glycin để cho các ion clorua thấm qua, và trong tình huống thông thường, tạo ra những thay đổi điện thế âm (khử cực quá mức). Do vậy, acetylcholin và glutamat là các phân tử gây hưng phấn, còn GABA và glycin gây ức chế.

Các kênh thụ thể của loại này hay loại khác hiện diện trên khắp các nơron, nơi chúng giúp vào sự dẫn truyền qua khớp thần kinh. Phân tử kết hợp, một chất dẫn truyền thần kinh như acetylcholin chẳng hạn, được phóng thích do các xung động thần kinh trước khớp (thần kinh), và các kênh thụ thể nằm trong màng trước khớp đáp ứng với chất dẫn truyền thần kinh để báo hiệu là các xung động thần

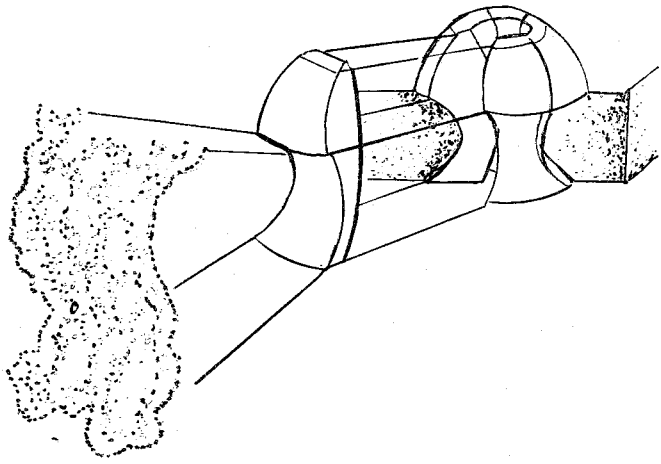
kinh đang đi tới. Ngoài ra, người ta còn tìm thấy các thụ thể thuộc typ này trên nhiều tế bào khác chẳng hạn như cơ (nơi chúng hoạt động trong sự dẫn truyền thần kinh - cơ), các tế bào chế tiết (nơi chung dính liu trong sự cặp đôi hưng phấn - chế tiết), và các tế bào lympho (nơi chúng tham gia đáp ứng đối với các tác nhân gây gián phân).

Kênh thụ thể acetylcholin - nicotin là ví dụ được nghiên cứu sâu nhất của lớp này. Thụ thể này là một protein ngũ trùng gồm có bốn đơn vị phụ riêng biệt, mỗi đơn vị phụ có một khối phân tử có trọng lượng 50 KDa, được mã hóa bởi bốn gen khác nhau (hình 78C-1).

Bảng 78C-1. Ba họ thụ thể

Họ thụ thể	Các phân tử kết hợp điển hình	Tín hiệu sơ cấp	Các kết quả tín hiệu điển hình
Kênh	Acetylcholin glycin, GABA, glutamat	Dòng ion	Thay đổi điện thế trong nơron
Protein G cặp đôi	Acetylcholin, GABA, no-epinephrin, cholecystokinin , chất P	Protein G hoạt hóa	Tăng nồng độ AMP vòng và hoạt hóa A kinaza
Tyrosin kinaza	Insulin, yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu	Phần còn lại của phospho tyrosin	Hoạt hóa enzym dẫn tới gián phân

Hình 78C - 1. Một kênh thụ thể acetylcholin sau khi được làm "nổ tung" ra. Người ta cho rằng các đơn vị phụ được sắp xếp, như được trình bày bên phải, phần nào giống các miếng ván cong của một chiếc thùng rượu chung quanh một lỗ trung tâm qua đó có dòng chuyển ion. Mỗi đơn vị phụ có khuôn hình rất giống các đơn vị phụ khác mặc dầu chúng được mã hóa bởi các gen riêng biệt. Phần bên cực trái của hình được xem như là bốn chuỗi peptid gắn với màng tạo thành bộ phận của đơn vị phụ gắn vào màng. Hãy so sánh cấu trúc này với cấu trúc của thụ thể cặp đôi với protein G.



Tất cả các đơn vị phụ đều tương đồng với nhau ở mức cao và khít với nhau giống như các mảnh ván cong của một chiếc thùng rượu để hình thành một cấu trúc gắn với màng với một lỗ trung tâm có thể được mở ra và đóng lại nhờ thay đổi hình thể do gắn với phân tử liên kết tạo ra. Mỗi đơn vị phụ có một phạm vi phụ đặc biệt, bốn vùng gắn vào màng, và một phạm vi nhỏ hơn, là phạm vi nội tế bào. Các kênh thụ thể GABA và glycin là những protein được mã hóa bởi các màng khác của cùng một liên họ gen và người ta cho rằng chúng có cùng một cấu trúc chung như thụ thể acetylcholin vậy.

Một số các thuốc tác động bằng cách phá vỡ chức năng kênh. Chẳng hạn, các thuốc giãn cơ cạnh tranh với acetylcholin tại vị trí gắn của nó; tương tự strychnin làm kẹt các kênh thụ thể glycin, phencyclidin (bụi độc phấn hoa), theo một cơ chế khác, ức chế hoạt động của một typ phụ kênh thụ thể glutamat, còn benzodiazepin thì tăng cường hiệu lực của GABA trên thụ thể của nó (xem chương 346).

CÁC THỤ THỂ CẶP ĐÔI VỚI CÁC PROTEIN

Có vô số các thụ thể, hàng tá và có thể là hàng trăm, được cặp đôi với protein G, theo một cơ chế phát tín hiệu được mô tả dưới đây.

Những thụ thể này, nói chung được đặt tên tùy theo một phân tử liên kết chúng gắn chặt vào đó, gồm các thụ thể nhận dạng các peptid (như endorphin bêta, peptid tăng bài natri - niệu, và cholecystokinin), acetylcholin, các amin phát sinh sinh vật (như GABA và gutamat) và các purin (như adenosin). Cần nhấn mạnh rằng một số phân tử kết hợp cùng loại này chẳng hạn như GABA và acetylcholin có thể hoạt hóa cả các kênh thụ thể như được mô tả ở trên lẫn các thụ thể cặp đôi với protein G được xem xét ở đây. Tình huống này có thể gây ra lầm lẫn về mặt thuật ngữ học khi hai thực thể khác nhau lại có cùng một tên gọi. Trong nhiều trường hợp như vậy thì về sau có thể phân biệt được.

Do vậy người ta nói các thụ thể (các kênh) GABA và acetylcholin nicotin và cũng có thể là thụ thể GABA và acetylcholin muscarin (cặp đôi với protein G).

Về cơ bản thì hết thảy các thụ thể cặp đôi với protein G đều hoạt động theo một cách như nhau, song một số các biến thiên trên chủ tố chung rút cuộc dẫn tới cả một loạt các tác động rất phức tạp (xem chương 68). Trong mỗi trường hợp, phân tử kết hợp với thụ thể đều gây ra một thay đổi hình thể khả dĩ tạo ra một thức thể gọi là một *protein G* để chuyển đổi từ một dạng bất hoạt sang một dạng có hoạt tính. Chữ "G" trong tên gọi này chỉ guanosin di - hoặc triphosphat (GDP. GTP), là vì sự hoạt hóa protein G tính lực đến sự phân ly GDP và gắn GTP tại một vị trí đặt biệt. Protein G có hoạt tính, sau đó, gắn vào một mục tiêu và như vậy sẽ dẫn tới một kết quả chung cục như sẽ được mô tả chi tiết dưới đây. Sự khuếch đại đáng kể tín hiệu nguyên thủy (gắn phân tử liên kết) diễn ra vì lý do một thụ thể độc nhất có thể hoạt hóa nhiều bản sao của protein G, và mỗi protein G hoạt hóa có thể được sử dụng nhiều lần trên các mục tiêu của nó. Một protein G vẫn còn hoạt tính chừng nào nó còn giữ lại được GTP trong vị trí gắn của nó và trạng thái hoạt tính kết thúc do hoạt tính enzym của chính bản thân protein G nó chuyển đổi GTP đã gắn rồi thành GPP (xem chương 68).

Tính phức tạp trong tác dụng của các thụ thể cặp đôi với protein G là do nơi nhiều typ thụ thể riêng biệt có thể hoạt hóa một cách đặc hiệu các typ protein G khác nhau mà hiện nay người ta đã nhận biết được chừng một tá. Dù loại các chứng protein G này có thể gắn một cách đặc hiệu vào chừng một tá các mục tiêu khác nhau trong tế bào. Hơn nữa, các typ protein G khác nhau có thể bộc lộ các tác dụng đối kháng trên các mục tiêu của chúng, do vậy một loại protein G có thể kích thích trong khi một loại khác lại ức chế một số tác dụng mục tiêu nào đó. Ngoài ra, các mục tiêu protein G, thường là các enzym, tác động trên một dãy dài các mục tiêu thứ cấp, và các mục tiêu này có thể còn có các vị trí tác dụng khác thành thử rút cuộc tạo ra cả một dòng thác kết quả phức tạp.

Ví dụ sau đây sẽ minh họa sơ đồ điều hòa tổng quát nói trên.

No-epinephrin khiến tim đập mạnh hơn thông qua tác dụng của một thụ thể cặp đôi với protein G, tức là thụ thể tiết adrenalin bêta. Một chủ vận gắn vào thụ thể năng hoạt hóa một protein G, nó cho phép enzym adenylat cyclaza chuyển ATP thành AMP vòng. Sau đó, AMP vòng do men adenylat

cyclaza tạo ra sẽ hoạt hóa một enzym khác gọi là A kinaza, và enzym này phosphozyl - hóa một protein màng đặc thù, một *kênh calci* (nên chú ý kênh này là một thành viên của một liên họ khác các kênh thụ thể nói tới ở trên), nó có trách nhiệm để cho các ion calci lọt vào cơ tim.

Các ion calci nội tế bào tác dụng trên các protein co bóp cơ tim để làm cơ tim co bóp. Kênh calci phosphoryl - hóa, cho phép có thêm các ion calci nửa lọt vào cơ tim mỗi lần kênh lại mở ra, và dòng ion calci đi vào càng lớn thì nồng độ calci được tạo ra càng cao. Nồng độ cao này, theo định luật tác dụng của trọng khối, sẽ làm gia tăng hoạt hóa các protein co bóp, nghĩa là tim đập mạnh hơn.

Trong ví dụ này, dòng thác điều hòa có bốn cấp. Mục tiêu sơ cấp của protein G hoạt hóa là enzym adenylat cyclaza và enzym này, thông qua AMP vòng do nó tạo ra, tác động lên một mục tiêu thứ cấp, enzym A kinaza. Sau đó, Akinaza phosphoryl hóa mục tiêu cấp ba là một kênh calci. Kênh này để cho các ion calci đi vào trong tế bào với số lượng lớn hơn khi nó được photphoryl hóa và tạo ra nhờ tác dụng của ion calci lên các protein co bóp, mục tiêu cấp bốn, tức là một nhịp đập của tim mạnh hơn. Mỗi thụ thể cặp đôi với protein G tác động thông qua một dòng thác điều hòa của cùng một typ tổng quát như vậy. Các tác dụng của protein G thường là khó xác định và khó giữ được thông suốt vì lý do các dòng thác nội tế bào có nhiều cấp, mỗi cấp lại có những phức tạp riêng của nó.

Có nhiều sự khái quát hóa có thể được đưa ra về tác dụng của các thụ thể cặp đôi với protein G. Thứ nhất, có đủ loại các protein G bản thân chúng có thể được phân loại. Vì các mục đích tức thì, cách phân loại tốt nhất có lẽ là đơn giản nhất. Có nhiều protein G hoặc mang tính chất kích thích (Gs) hoặc mang tính ức chế (Gi) thành thử chúng tạo ra đặc tính vừa tăng tốc vừa kìm hãm của hết thảy các hệ điều hòa sinh học. Thứ hai, các protein G, như ta biết tác động lên ba hệ thông tin viên thứ cấp riêng biệt: các kênh ion (các protein màng có trách nhiệm gây hưng phấn điện học các tế bào) hệ AMP vòng, và hệ tái tạo phosphoinositol (PI). Một số các protein G gắn trực tiếp vào một vài kênh để làm giảm nhẹ hoạt động của chúng. Các protein G cũng gắn vào các enzym adenylat cyclaza (để tạo ra thông tin viên thứ cấp, AMP vòng) và gắn vào các enzym phospholipaza nó tách phospholipid thành inositol - 3 - phosphat (IP3) và diacylglycerol (DAG), là các phân tử hoạt động như các thông tin viên thứ hai. Sau chót IP3 và AMP vòng hoạt hóa các kinaza (được đặt tên là C và A) mà, đến lượt mình, chúng lại phosphoryl-hóa đã loại các mục tiêu để làm giảm nhẹ hoạt động của chúng. Các kinaza này tác động lên cả một dãy các cơ chất và có thể ảnh hưởng đến tính hưng phấn điện học của tế bào, đến hoạt tính của nhiều loại hệ enzym và đến độ biểu hiện của cac gen đặc hiệu.

Các thụ thể cặp đôi với protein G xuất hiện trên tất cả các typ tế bào và nhất là thường gặp trong não và ruột. Như có thể được trông đợi, hệ thần kinh biểu hiện nhiều typ thụ thể cặp đôi với protein G khác nhau. Các phân tử kết hợp đối với các thụ thể này thấy chứa trong các túi trước khớp thần kinh và được hoạt tính thần kinh phóng thích ra. Mặc dầu trước đây, các phân tử kết hợp đối với tất cả các lớp thụ thể trong não được gọi là *các chất dẫn truyền thần kinh*, song thuật ngữ này hiện nay nói chung được dành cho các phân tử kết hợp nào gắn với các kênh thụ thể.

Các phân tử kết hợp gắn với các thụ thể cặp đôi với protein G được gọi là các *chất điều biến thần kinh* là để thừa nhận rằng chúng hoạt động thông qua một cơ chế khác các chất dẫn truyền thần kinh. Vì lý do cùng một thức thể hóa học có thể gắn với cả hai typ thụ thể, nên một số phân tử kết hợp - acetylcholin, chẳng hạn - vừa là dẫn truyền vừa là điều biến thần kinh.

Trên một tá các thụ thể cặp đôi với protein G, tất cả các thành viên của cùng một họ gen đều đã được trở thành một đơn dòng và được sắp xếp theo trình tự, và thêm nhiều thành viên nữa cũng đang đi theo con đường đó. Các cấu trúc đã được xác định gồm nhiều thụ thể tiết adrenatin, các thụ thể muscarin acetylcholin, các thụ thể serotonin, các thụ thể peptid (chất k, peptid bài niệu natri, và angiotensin), một thụ thể dopainin và rhodopsin (một phân tử thụ thể quang học được gồm trong đó vì lý do nó cặp đôi với protein G và trong cùng một họ gen). Trong hết thảy mọi trường hợp, các thụ thể đều là các phân tử protein đơn phân, có một phạm vi ngoại

bào gắn với các phân tử kết hợp và một phạm vi gắn với protein G nội bào, và bảy vòng xoắn xuyên màng. Vì lý do bảy vòng xoắn gắn với màng, nên các thụ thể này được biết như các thành viên của họ "Bảy thành viên tráng lệ". Bản chất đích thực của sự thay đổi hình thể cho phép các protein G được hoạt hóa thì chưa được xác định (xem chương 68).

Nhiều thứ thuốc có ảnh hưởng đến não - dẫn chất thuốc phiện và chống loạn thần, chẳng hạn - tác dụng trên các thụ thể cặp đôi với protein G hoặc như chủ vận hoặc như đối kháng. Một số các thụ thể cặp đôi với protein G là các tương đồng tế bào của các gen tạo u (thụ thể angiotensin được khám phá thông qua tính tương đồng của nó đối với gen tạo u *mas và ras* là một typ protein G). Tuy vậy, vai trò đích thực của các hệ báo tin này trong kênh ung thư thì chưa được biết đầy đủ (xem chương 68).

CÁC THỤ THỂ CÓ HOẠT TÍNH MEN TYROSIN KINAZA

Các thụ thể trong loại thứ ba phosphoryl hóa các phần còn lại của tyrosin trong bản thân chúng và trong một số các protein khác. Họ thụ thể này thường được xem là trước hết gắn với các yếu tố tăng trưởng, song một số thành viên lại tạo ra một dây liên hệ trong não phục vụ các tác dụng của các hóc môn như insulin chẳng hạn. Ngoài ra, các tương tác giữa tế bào với tế bào trong quá trình phát triển cũng sử dụng các thụ thể này, trong các cơ chế liên hệ thì chưa được nghiên cứu sâu rộng. Có ba phân họ chính của các thụ thể tyrosin kinaza đã được nhận biết: các phân họ liên quan đến thụ thể insulin, đến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EDGF), và đến thụ thể yếu tố tăng trưởng dẫn chất từ tiểu cầu (PDGF).

Hết thảy các thụ thể của họ này đều hoạt động thông qua hoạt tính của men tyrosin kinaza nhờ gắn với phân tử kết hợp. Thậm chí cho đến nay, người ta còn biết ít về các mục tiêu đối với hoạt tính kinaza này, và người ta cũng không hiểu đúng cái mà các mục tiêu này làm.

Tuy vậy, một mục tiêu được biết rõ thì chính là thụ thể; các thụ thể này phosphoryl - hóa tự động và do vậy làm tăng hoạt tính của chính mình. Sự hoạt hóa thụ thể thường dẫn tới kết quả phân chia và tăng trưởng tế bào. Các thụ thể được hoạt hóa ảnh hưởng đến đủ loại các hệ enzym thúc đẩy quá trình gián phân và chúng còn tham gia vào sự điều hòa biểu hiện gen nữa. Thụ thể insulin, dĩ nhiên, đóng một vai trò trong hoạt động bình thường của tế bào suốt cuộc đời, song các thụ thể liên quan khác thì dính líu vào sự quyết định số phận tế bào trong quá trình phát triển.

Hết thảy các tế bào đều có các thụ thể thuộc lớp này. Não, như đã được đoán trước, là một bộ phận có các thụ thể đặc biệt phong phú thuộc lớp này.

Tất cả các thụ thể có hoạt tính tyrosin kinaza đều có các phạm vi ngoài tế bào, xuyên màng tế bào và bào tương, và, đúng hơn, tất cả đều là các protein có kích thước lớn, với chừng một ngàn acid amin. Phạm vi ngoài tế bào gắn với các chủ vận, với tính đặc trưng là gắn hoàn toàn chặt (hằng số phân ly nM), và phạm vi trong tế bào là nơi định vị của hoạt tính men kinaza. Không giống các thụ thể thuộc các lớp khác được mô tả ở trên, men tyrosin kinaza rõ là chỉ có một vùng duy nhất gắn màng tế bào. Các thành viên của phân họ thụ thể insulin gồm hai đơn vị phụ riêng biệt nhau, một trong hai có chứa đoạn xuyên màng và hoạt tính tyrosin kinaza, và đơn vị phụ thứ hai thuần tuý ở ngoài tế bào có vị trí gắn chủ vận. Các thành viên của cả hai họ EDGF và PDGF đều có phần tử liên kết làm nhiệm vụ gắn và đều có hoạt tính men tyrosin kinsza bên trong một chuỗi đa peptid dài độc nhất.

Mặc dầu hiểu biết các cơ chế theo đó các thụ thể thuộc typ này tác động còn hoàn toàn bị hạn chế, song các phân tử đã trở thành mối quan tâm lớn bởi vì chúng thường là các đối tác của các gen tạo u của tế bào, và hoạt tính của chúng thúc đẩy sự biểu hiện của các đối tác gen tạo u bổ sung trong bào tương như *myc* và *for* chẳng hạn. Ví dụ, thụ thể EDGF là đối tác tế bào của *V - ErbB*, và hết thảy các typ thụ thể này đều thuộc cùng một phân họ cũng như các họ *Src* và *Abl* của các gen tạo u. Vì lý do những nối kết này, nhiều nhà nghiên cứu tin rằng với hiểu biết gia tăng các cơ chế thông qua đó loại thụ thể này hoạt động, người ta sẽ có thể đi sâu vào sinh bệnh học của một số bệnh ung thư.

79. CÁC NGUYÊN LÝ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

SINH HỌC TĂNG TRƯỞNG UNG THƯ

Những nguyên tắc điều trị ung thư dựa trên sự hiểu biết sinh học tăng trưởng ung thư. Khoảng hai chục năm nay người ta đã biết rằng các ung thư, dùng kích thước nhỏ vẫn có thể lan vào tuần hoàn chung đồng thời tiếp tục tăng trưởng. Những dự kiến đó đã thay đổi cơ bản ý nghĩ có thể triệt hủy được các u bằng cách điều trị tại chỗ đơn thuần và đã dẫn đến sự phát triển các phương pháp toàn thân như hóa trị liệu và điều trị sinh học.

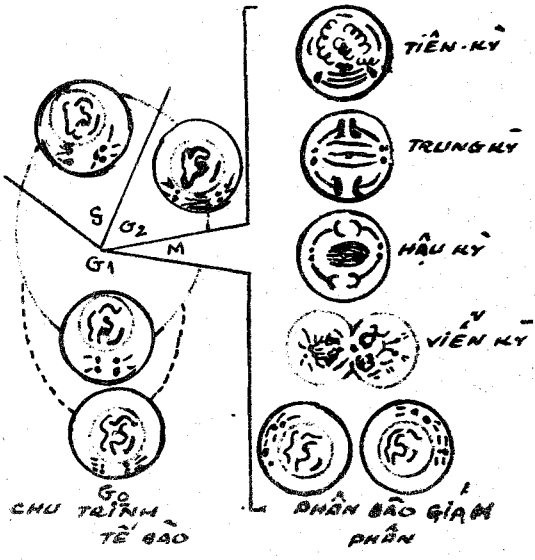
Hình như kiểu hình ung thư tạo thành do các biến đổi trong có chế di truyền quan trọng trong sinh học của sự phát triển. Một dòng họ gen được bảo toàn rất kỹ trong hệ yếu tố di truyền bình thường các nguyên mẫu gen ung thư và có lẽ một hư tổn cấu trúc của chúng hoặc một sự sắp xếp lại các vị trí của chúng trong hệ yếu tố di truyền là nguyên nhân của sự mất điều hòa trong tăng trưởng liên quan với sự sinh sản các protein bất thường hoặc số lượng bất thường các protein cần thiết cho sự sinh trưởng của tế bào. Mặc dầu lúc đầu được phát hiện trong các retrovirus gây ung thư bất thường song sự có mặt của các protooncogen trong tổ chức bình thường và chất gây ung thư trong nhiều ung thư người đã được chứng minh qua các thí nghiệm tạo chuyển ADN (xem chương 59). Người ta đã thấy có sự tăng của biểu lộ bất thường trong các ung thư phế quản tế bào nhỏ, các ung thư đại tràng và vú và ung thư hạch. Kiểu hình ác tính có lẽ là kết quả cuối cùng của biểu lộ kiểu thác đồ của các gen đó. Tầm quan trọng của các sản phẩm các gen đó trong sự sinh trưởng tế bào được cân bằng nhờ tính tương đồng một phần với một số yếu tố tăng trưởng và các thụ thể của các yếu tố tăng trưởng. Những thí nghiệm chuyển gen trên chuột nhắt (trên những chuột nhắt này người ta đã truyền các bản sao đơn giản chất gây ung thư bằng cách làm cho chúng xâm nhập vào trong các trứng đã được thụ tinh). Cung cấp những công cụ sắc bén trong việc xác định tính nối tiếp của các g en được hoạt hóa đối vơi mỗi typ tổ chức học của ung thư và các cách tiếp cận để kiểm soát sự biểu lộ của các gen này nhằm mục đích phòng bệnh, chẩn đoán và điều trị ung thư ở người. Ví dụ các dẫn chất methylphosphonat của các nucleotid bổ sung ADN của các gen gây ung thư đã biết có thể xâm nhập qua các màng tế bào đã được chứng minh là có khả năng ngăn chặn sự dịch mã của thông tin ARN và ảnh hưởng đến chức năng của các gen đó in vitro.

Nếu đúng các protooncogen là những điều hòa quan trọng tăng trưởng phôi thì người ta hiểu được vì sao sự mất điều hòa lại có thể dẫn đến tăng trưởng chịu đựng một cách bất thường. Ngoài việc tăng trưởng không kiểm soát được của chúng các tế bào ung thư di chuyển và giết chết bằng di căn, xâm lấn diện rộng các cơ quan sinh tồn khác. Nhiều nhóm nhà nghiên cứu đã clon hóa các gen có vẻ như có khả năng điều hòa việc di căn của các tế bào điều này gợi ra rằng, cũng như sự điều hòa tăng trưởng, khả năng di căn tiêu biểu cho sự mất điều hòa của cơ chế gen học đã có lúc có trách nhiệm trong sự di chuyển của các tế bào bình thường. Hình như khả năng di căn có liên quan tới năng lực của một tế bào ác tính biểu lộ các thụ thể đối với laminin protein của màng đáy, mặt khác đối với các enzym như collagenaza cần thiết cho sự cố định tế bào vào màng đáy và sự đứt đoạn của màng đó, cho phép tế bào ra khỏi vị trí đầu tiên của nó. Trong các nghiên cứu ở người, các tế bào ung thư vú được chứng minh là bộc lộ số lớn các thụ thể xếp thành lá (laminn receptors) với một tương quan thuận giữa sự bộc lộ các thụ thể xếp thành lá với sự dính líu của các hạch lympho nách.

Có thể khả năng di căn này là một giai đoạn tương đối chậm của dòng thác gen dẫn đến các ung quan sát được trên lâm sàng. Hiện tượng này được xác minh bằng sự kết hợp các di căn chậm với các ung thư lớn thuộc một số loại tổ chức học. Việc cản trở khả năng di chuyển của các tế bào ung thư có những ứng dụng trong điều trị người ta đã chứng minh sự phong bế các thụ thể xếp thành lá ngăn chặng với các đoạn xếp thành lá in vitro đã ngăn chặn tiềm năng di căn in vitro.

Khi các tế bào thành ác tính động năng tăng trưởng của chúng có thể dễ dàng được xác định và cũng giống như ở các tổ chức lành có ba loại lớn các tổ chức lành nếu ta tính đến các đặc điểm tăng trưởng của chúng. Các tổ chức đổi mới được (tủy xương và các tế bào mọc mầm) các tổ chức tăng trưởng (gan, thận các tuyến nội tiết) và các tổ chức nguyên trạng (nơron và cơ vân).

Hình 79-1. Chu trình tế bào. Hệ thống thuật ngữ chia chu trình tế bào thành pha M, Gp S và G_2 - M là giai đoạn phân chia tế bào, G1 là giai đoạn chuyển hóa tế bào bình thường những không tổng hợp DNA; các tế bào ở G1 trong thời gian dài và thường được coi là ở G_0 - Pha S tổng hợp DNA là giai đoạn của thời kỳ nhân đôi thành phần ADN tiếp theo là pha G_2 hoặc nứ bội đi trước lúc phân chia tế bào - các tế bào bình thường và ung thư nói chung có những thời gian chu trình tế bào giống nhau = M , 0mt đến q giờ; G_1, 2 giờ đến vô tận ; S , 6 đến 24 giờ; G_2, 2 đến 8 giờ.



Với các tổ chức nguyên trạng như các nơron các tế bào tồn tại suốt cuộc đời và thông thường không được thay thế khi mất đi. Trong các tổ chức phát triển, tiềm năng gián phân trở nên quan sát được chỉ khi nào có tình trạng mất tế bào (chấn thương) cắt bỏ bằng phẫu thuật) và tổ chức lúc này được tái sinh. Các tế bào trưởng thành của các quần thể đổi mới được, có một thời gian sống có hạn nói chung ngắn và thông thường xuất hiện một sự thay thế liên tục từ kho các tế bào gốc. Chừng nào sự sinh sản tế bào không vượt quá sự chết đi của chúng chừng đó không có quá trình ung thư rõ rệt, mặc dù, hiểu theo ý nghĩa tuyệt đối, các tế bào của tổ chức đổi mới được như tủy xương cũng "di căn". Dù tổ chức nguyên thủy là gì động học tăng trưởng của quần thể các tế bào ung thư giống động học tăng trưởng của các quần thể tế bào đổi mới của mô bình thường. Cách tốt nhất để biểu hiện các đặc điểm tăng trưởng ung thư là sử dụng chức năng Gompertz khi khối u tăng lên thì sự tăng trưởng bằng sự chậm lại theo hăm số mũ của sự tăng trưởng này. Thời gian nhân đôi của khối u (tức thời gian cần thiết để một khối u nào đó tăng gấp đôi thể tích) là một trị số phức tạp chịu ảnh hưởng của thời gian chu trình tế bào, phần của tế bào đang phân chia, trong quần thể, và tỷ lệ tế bào mất đi trong khối u. Những pha khác nhau của chu trình tế bào được minh họa ở hình 79 - 1. Các tế bào không ở trong chu trình nhưng có thể sống và phân chia trong một số điều kiện gọi là tế bào trong giai đoạn nghỉ (G_0). Phần các tế bào trong chu trình thuộc một quần thể nhất định (hệ số tăng sinh, phân số sinhtrưởng) được quyết định bằng sự sát nhập thymidin triti vào ADN (chỉ số đánh dấu) đây là thành phần ảnh hưởng đến tăng trưởng của u. Mặc dầu thời gian chu trình tế bào tương đối hằng định đối với các u thuộc một týp tổ chức học nhất định song vẫn có những khác biệt lớn giữa những tổ chức lành và tổ chức ung thư. Đối với một thời gian chu trình nhất định, một ung thư có tỷ lệ tăng trưởng cao sẽ nhân đôi nhanh hơn một ung thư có tỷ lệ tăng trưởng thấp, nếu như tế bào mất đi(chết, di căn, hao hụt khác) là hằng định. Tỷ lệ cao tế bào mất đi giải thích các thời gian dài nhân đôi của các ung thư được biết là có thành phần tăng trưởng lớn. Mất tế bào bắt đầu sớm trong quá trình tăng trưởng của ung thư. Có thể giả định là các ung thư bề ngoài khu trú, có kích thước nhỏ (1 đến 2 mm) có thể trong các tế bào vào các tổ chức xung quanh (ví dụ lan ra từ bề mặt của đại tràng vào lòng ruột) hoặc vào các bạch mạch và hoặc vào dòng máu. Mất tế bào có thể do sự xuất phát của các tế bào có tiềm năng di căn đi nơi khác hoặc do sự mất đi của các tế bào không có khả năng sản xuất ra các tập đoàn sống được. Sự thể một số ung thư có thể khỏi được nhờ chữa tại chỗ chứng tỏ có nhiều tế bào mất đi không có khả năng tạo thành các tập đoàn di căn do nhiều lý do trong đó có việc vẫn không diễn ra sự mất điều hòa các gen kiểm soát việc di chuyển.

TIẾN TRIỂN CLON CỦA UNG THƯ

Khái niệm về một tế bào duy nhất biến đổi hoặc clon là nguồn gốc của ung thư, dựa trên các nghiên cứu lâm sàng về ung thư của người. Ví dụ kinh điển là trường hợp đa u tủy xương tăng sinh ác tính của

các tế bào tương tiết ra các kháng thể, biểu hiện đặc hiệu bằng mức tăng trong máu và nước tiểu một phân tử duy nhất globulin miễn dịch. Các biến đổi đặc hiệu của một ung thư đã được chứng minh trong cấu trúc các thể nhiễm sắc trong hơn 95% ung thư; ví dụ được nêu lên nhiều nhất là sự có mặt của thể nhiễm sắc Philadelphie trên 95% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính (chương 289). Thể nhiễm sắc 22 bất thường này đã được phát hiện trong một số trường hợp trong các tế bào tạo huyết tiền thân trong một số trường hợp thấy, nhiều năm trước khi có biểu hiện lâm sàng của bệnh bạch cầu. Tiến triển clon của bệnh này còn được chứng minh trong các công trình nghiên cứu thể khảm bằng bất hoạt thể nhiễm sắc X. Mỗi tế bào bình thường của nữ giới, chỉ phối một cách bắp bênh một giai đoạn sớm của quá trình tạo phôi thể nhiễm sắc X nào có nguồn gốc bố hoặc mẹ sẽ hoạt động hoặc bị ức chế: Glucoza 6 phosphat dehydrogenaza (G6PD) là một enzym gắn với thể nhiễm sắc X được chứng minh là một dấu tích hữu ích trong các nghiên cứu về nguồn gốc clon vì nó đa dạng trong cư dân da đen. Phụ nữ dị hợp tử ở lous G6PD đối với gen thông thường GdB và cá thể đột biến GdA của nó, thường có hai quần thể tế bào khác nhau được phản ánh trên hình ảnh điện di của engym. Trong khi phụ nữ dị hợp tử không có bệnh bạch cầu vừa có các enzym typ A và B trong bạch cầu, thì dòng hạt của phụ nữ mắc bệnh typ gen, chứng tỏ nguồn gốc một tế bào của bệnh, người ta đã khu trú được các oncogen trên các vị trí chuyển đoạn đặc biệt các loại trên thể nhiễm sắc 9 (c - abl), và 22 (c - sis) trong bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính và trên thể nhiễm sắc 14 (c - myc) trong bệnh u lympho Burkitt. Trong ví dụ sau sản phẩm của g en c - myc hình như bình thường những biểu lộ thể tạng vì nó được đặt dưới sự kiểm soát của các chuỗi tăng hoạt của gen mã hóa cho chuỗi nặng của các globulin miễn dịch trên thể nhiễm sắc 14. Như vậy những biến đổi di truyền tế bào của các ung thư như bệnh bạch cầu thể tủy cấp tính cho phép đoán trước sự đáp ứng đối với điều trị và là đặc hiệu cho các typ tế bào nhất định. Trên các bệnh nhân tái phát sau khi đã khỏi hoàn toàn nhờ hóa trị liệu, biến đổi di truyền tế bào nguyên thủy lại xuất hiện nhưng có thể phối hợp với những chuyển đoạn thêm vào. Trong các u nang lympho người ta đã nhận biết được các ung thư hai clon bằng quan sát sự sắp xếp lại các gen của chúng mã hóa cho globulin miễn dịch. Hai ung thư di tuyền, neurofibroma và trichoepithelioma, có những trường hợp biểu hiện gồm hai loại enzym làm nghĩ đến có thể cùng một nguồn gốc đa tế bào. Những trường hợp ngoại lệ cho phép nghĩ rằng các thuyết đột biến soma trong sinh ung thư không có giá trị đối với tất cả các u.

CÁC CHẤT HÓA HỌC DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ CHUNG CÁC UNG THƯ

THUỐC ĐỘC VỚI TẾ BÀO

Tia xạ trị liệu và phẫu thuật cho phép thu hẹp lại khối u trên một số bộ phậncủa cơ thể có thể tiếp cận được bằng cắt bỏ hoặc bằng liều cao tia xạ. Các kỹ thuật đó không thể dùng được để tiêu diệt các tế bào ung thư đã lan rộng hoặc đã vào tuần hoàn, mà đó lại là trường hợp hay gặp nhất ở các bệnh nhân ung thư, yếu tố khởi động trong việc phát triển điều trị ung thư bằng đường toàn thể có thể ví với sự thành công của các kháng sinh trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn và các thuốc chống ký sinh trùng trong chữa sốt rét. Sự phát triển của các thuốc chống ung thư đã bắt đầu với việc nhận xét một cách ngẫu nhiên hoạt tính tiêu lympho của khí mù tạt dùng trong hai chiến tranh thế giới vừa qua. Mù tạt nitơ, một thuốc chống gián phân là một dẫn chất của khí mù tạc và được dùng trong điều trị u lympho vào những năm 40. Là vì tất cả các bệnh nhân điều trị kết quả đều bị tái phát nên sự thành công ban đầu đạt được trong điều trị bệnh Hodgkin và các u lympho bằng thuốc đó lại dẫn đến một sự thất vọng to lớn và hoài nghi đối với khả năng chữa bệnh thực sự bằng hóa chất đối với ung thư. Về sau một hy vọng mới lại chớm nở với việc quan sát thấy hiệu quả của một chất chống chuyển hóa, methotrexat sử dụng thành công lúc đầu đối với bệnh bạch cầu thể cấp của trẻ em, về sau đối với ung thư rau. Trong ví dụ sau người ta thấy bệnh thuyên giảm một cách bền vững. Trong những năm 50, người ta thừa nhận sự cần thiết của một liệu pháp được tiêu chuẩn hóa trong việc phát triển các thuốc chống ung thư. Từ đó, đã sản xuất được nhiều thuốc tổng hợp và các chất lấy từ việc lên men hoặc từ các thảo một, có một hoạt tính chống ung thư đối với các u của loài gặm nhấm. Cũng đã phân biệt được các hợp chất một cách hợp lý và thử ngẫu nhiên. Sáu loại chất chống ung thư hiện có hoặc dưới dạng đã được đưa ra thị trường hoặc mới trong khuôn khổ nghiên cứu lâm sàng = các chất alkyl hóa, chống

chuyển hóa, alcaloid thảo mộc, kháng sinh chống ung thư, chất nội tiết và thuốc sinh học các loại. Các chất nói trên được tập hợp cùng với độc tính của chúng, sớm hoặc muộn trong các bảng 79 - 1 và 79 - II. Trong các bảng này có thể tham khảo theo chi tiết về cơ chế tác dụng của chúng cũng như về dược lý.

Bảng 79- 1. Những chất chống ung thư, có ở thị trường và những hormon chính (những tác dụng bất buột phải hạn chế liều, được gạch ở dưới)

THUỐC	ĐỘC TÍNH CẤP	ĐỘC TÍNH MUỘN *
Actinomycin (cosmegen)	*Buồn nôn và nôn*, ỉa chảy, phản ứng tại chỗ và viêm tĩnh mạch ở chỗ tiêm, phản ứng phản vệ	*Viêm miệng, loét mồm, suy tủy,* rụng tóc, viêm nang, phản ứng da trong vùng trước kia đã chạy tia.
Aminoglutethimid (orimeten)	Buồn ngủ, buồn nôn, chóng mặt	Thiểu năng tuyến giáp (hiếm), ức chế tủy, sốt, hạ thuyết áp, nam hóa.
Asparaginaza (kidrolaza)	*Buồn nôn và nôn*; Sốt; rét run, nhức đầu, tăng mẫn cảm, sốc phản vệ, đau bụng, tăng đường huyết có thể dẫn đến hôn mê.	Hội chứng trầm cảm hoặc tăng tính kích thích hệ thần kinh trung ương, viêm tụy tạng cấp xuất huyết, rối loạn đông máu, huyết khối, tổn thương thận và gan.
Bleomycin (Bleomyan R - Bellon)	*Buồn nôn và nôn* - Sốt, sốc phản vệ và các phản ứng dị ứng	Viêm phổi và xơ phổi; Viêm miệng, rụng tóc, hội chứng Raynamd.
Busulfan (Misulban)	*Buồn nôn và nôn* Di ỉa lỏng (hiếm)	*Suy tủy*. Thâm nhiễm phổi và xơ - tăng nhiễm sắc tố. Rụng tóc - vú to nam giới - vô sinh trứng. Tô tinh trùng - bệnh bạch cầu - Lệch lạc thể nhiễm sắc. Dục thể thủy tinh. Hội chứng Addison.
Carmustin (BCNU)	*Buồn nôn và nôn.* Viêm tĩnh mạch nơi tiêm.	*Giảm bạch cầu, tiểu cầu chậm*, đôi khi kéo dài. Xơ phổi (đôi khi không hồi phục) Độc với thận muộn ; Vú to nam giới; Độc với gan có thể hồi phục.
Chlorambucil (chloraminophen)	Buồn nôn ít với liều lượng thấp	*Suy tủy*, thâm nhiễm phổi và xơ - Bệnh bạch cầu - Ảo giác; độc với gan.
Cisplatin (cis - platyl cisplatin Lilly)	*Buồn nôn và nôn.* Phản ứng phản vệ, sốt, tan máu, suy thận. Hội chứng Raynaud.	*Độc với thận* - Suy tủy. Độc với tai , tan máu. Hạ magiê máu; bệnh thần kinh ngoại biên - Hạ calci máu; Hạ ka li máu - Sa sút trí tuệ.
Cyclophosphamid (Endoxan)	*Buồn nôn và nôn.* Tăng mẫn cảm typ I (typ phản vệ), đau cháy ở mặt khi tiêm tĩnh mạch	*Suy tủy,* rụng tóc - viêm bàng quang chảy máu - Vô sinh (đôi khi tạm thời) Thâm nhiễm phổi và giảm natri máu; Bệnh bạch cầu, ung thư bàng quang.
Cytarabin (Aracytin)	*Buồn nôn và nôn* Di ỉa lỏng - sốc phản vệ	*Suy tủy* - Viêm kết mạc Độc với gan; Phổi và bệnh não với liều cao
Dacarbazin (Déticen)	*Buồn nôn và nôn*; Ỉa chảy; sốc phản vệ. Đau khi tiêm; Hội chứng giả cúm	*Suy tủy*, rụng tóc, suy thận, hoại tử gan; đỏ da mặt; dị cảm; nhậy cảm với ánh sáng.

Daunorubicin (cérubicin)	*Buồn nôn và nôn*; nước tiểu đỏ (không do hồng cầu), phản ứng tại chỗ mạnh, có thể hoại tử trong trường hợp thoát huyết quản, ỉa lỏng, biến đổi điện tâm đồ nhất thời, loạn nhịp thất phản ứng kiểu phản vệ.	*Suy tủy*, độc với tim (có thể hồi phục được nhưng đôi khi giảm do tiêm hàng tuần) rụng tóc, viêm miệng, chán ăn, sốt, rét run, viêm kết mạc.
Estramustin - Estracyt (phosphat natri)	*Buồn nôn và nôn.* Di ỉa chảy.	Vú to nam giới nhẹ, tai biến mạch máu - suy tủy (không thường xuyên) khó thở. Thâm nhiễm phổi và xơ, bệnh bạch cầu.
Étoposid (VO 16)	*Buồn nôn và nôn.* Ỉa lỏng - Sốt.	*Suy tủy.* Rụng tóc, Bệnh thần kinh ngoại biên. Phản ứng dị ứng. Độc với gan.
Floxuridin	*Buồn nôn và nôn.* Ỉa lỏng.	*Loét miệng và dạ dày ruột suy tủy.* Rụng tóc - viêm da.
Fluorouracil (Éfridix - Fluouracil)	*Buồn nôn và nôn.* Ỉa lỏng, phản ứng tăng mẫn cảm	*Loét miệng và da dầy ruột , suy tủy.* Rối loạn thần kinh thường là tiểu não • Rụng tóc.
Hydroxyuré (hydréa)	*Buồn nôn* và *nôn*- Phản ứng dị ứng với chất màu tartrazin	Suy tủy • Viêm miệng • Dái khó, rụng tóc • Ít khi có rối loạn thần kinh.
Lomustin (Bélustin)	Buồn nôn và nôn	*Hạ bạch cầu và tiểu cầu muộn* (4 đến 6 tuần) tăng transaminaza tạm thời, phản ứng thần kinh - xơ phổi
Méchlorethamin	*Buồn nôn và nôn* Viêm tĩnh mạch và phản ứng tại nơi tiêm	*Suy tủy*, Rụng tóc, ỉa lỏng, loét miệng, thâm nhiễm phổi và xơ - Bệnh bạch cầu.
Melphalan (Alkeran)	Buồn nôn mức độ vừa - phản ứng tăng mẫn cảm.	*Suy tủy* (chủ yếu dòng tiểu cầu), thâm nhiễm phổi và xơ - Bệnh bạch cầu.
Mercaptopurin	*Buồn nôn và nôn.* Ỉa lỏng.	*Suy tủy - ứ mật* - hiếm hơn là *hoại tử gan. Loét miệng và ruột:* Viêm tụy. Alolopuripol có thể làm tăng độc tính chung.
Methotrexat (lédertrexat Méthotrexat)	*Buồn nôn và nôn.* Ỉa lỏng - sốt - sốc phản vệ.	(Có thể, gây thủng). *Suy tủy* Độc với gan bao gồm xơ gan, hoại tử gan cấp. Độc với thận thâm nhiễm phổi và xơ. Loãng xương, Rét run, sốt, rụng tóc, mất sắc tố, vô sinh, rối loạn kinh nghuyệt. Bệnh não, phản ứng kiểu phản vệ với liều cao.
Myxtomycin (Amélycin)	*Buồn nôn và nôn.* Phản ứng tại chỗ, khi có thoát huyết mạch, sốt, hội chứng thận hư. Tan máu	*Suy tủy* (tích luỹ), viêm miệng, rụng tóc, Xơ phổi. Độc với gan, Độc với thận.
Mototan	*Buồn nôn và nôn.* Ỉa lỏng	*Hội chứng trầm cảm.* Ban. Rối loạn thị giác. Suy thượng thận. Tổn thương não với liều cao kéo dài. Dái ra máu - Viêm bàng quang xuất huyết - Albumin niệu - Tăng huyết áp, tụt huyết áp tư thế đứng. Đục thể thủy tinh.

Plicamycin (Mitramycin)	*Buồn nôn và nôn.* Di lỏng - sốt	*Trạng thái xuất huyết, suy tủy.* (Giảm tiểu cầu) rối loạn động máu, Độc với gan, Hạ cal ci máu và hạ Kali máu. Viêm miệng. Độc với thận.
Procarbazin (Natulan).	*Buồn nôn và nôn.* Hội chứng trầm cảm hệ TKTƯ rượu.	*Suy tủy*, viêm miệng, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm phổi. Bệnh bạch cầu.
Streptozocin	*Buồn nôn và nôn.* Dau tại chỗ, rét run và sốt.	*Độc với thận.* Hạ đường huyết - Tăng đường huyết - Độc với gan - tiêu chảy - Suy tủy (ít gặp), sốt - tăng bạch cầu ái toan.
Tamoxifen (Nolvadex)	*Buồn nôn và nôn.* Cảm giác nóng - Dau xương và đau u	Xuất huyết, rong kinh, ban da, tăng calci máu, giảm tiểu cầu, phù ngoại biên, Hội chứng trầm cảm, khó chịu trong người, nhức đầu, giảm thị lực, tổn thương giác mạc, bệnh võng mạc
Thioguanin	*Buồn nôn và nôn không thường xuyên*	*Suy tủy.* Độc gói gan - Viêm miệng
Thiotepa (thiotepa)	*Buồn nôn và nôn.* Dau ở chỗ tiêm	*Suy tủy.* Rối loạn kinh nguyệt. Rối loại sinh tinh trùng - Thâm nhiễm phổi và xơ - Bệnh bạch cầu
Vinblastin (velbé)	*Buồn nôn và nôn.* Phản ứng tại chỗ. Viêm tĩnh mạch nếu có thoát huyết	*Suy tủy - Rụng tóc.* Viêm miệng; mất phản xạ gân xương; Dau xương *ức;* Dau cơ; Liệt ruột, tăng tiết hormon chống lợi niệu ADH.
Vincristin (oncovin)	Phản ứng tại chỗ tiêm khi có thoát huyết	Bệnh thần kinh ngoại biên; rụng tóc; suy tủy nhẹ, táo bón, tắc ruột do liệt,bài xuất ADH không hợp lý, tổn thương gan, đau hàm.

** Các phản ứng da (đôi khi nặng) tăng sắc tố và độc với mắt xuất hiện trên thực tế với mọi thuốc chống ung thư không hormon. Trích The medical Letter (Feb - 15 - 1985)*

Bảng 79 - 2. Những chất đang trong giai đoạn thử nghiệm

THUỐC	ĐỘC CẤP TÍNH	ĐỘC TÍNH MUỘN
Amsacrin	Buồn nôn và nôn . Ỉa chảy. Dau hoặc viêm tĩnh mạch nơi tiêm	Suy tủy - Độc với gan - Co giật - Viêm miệng - Rung thất - Rụng tóc.
Azacitidin	Buồn nôn và nôn ỉa chảy - Sốt	Giảm bạch cầu (có khi kéo dài) - Giảm tiểu cầu - Độc với gan - Đau cơ_ Suy nhược - Suy tủy - có thể độc với tim.
Bisantren	Buồn nôn và nôn. Hạ huyết áp. Hội chứng giả cúm. Sốt.	Giảm bạch cầu - giảm tiểu cầu
Desoxycoformycin	Viêm tĩnh mạch	Độc với thận
Flutamid	Buồn nôn	Vú to nam giới - Liệt dương
Hexamethylmelanin	Buồn nôn và nôn	Suy tủy - Hội chứng trầm cảm. Bệnh thần kinh ngoại biên - Ảo giác nhìn
Ifosfamid	Buồn nôn và nôn	Suy tủy - Viêm bàng quang xuất huyết - Rụng tóc - Vô sinh (đôi khi tạm thời)

Interferon	Sốt - Rét run - Đau cơ - Suy nhược. Hạ huyết áp	Suy tủy - Chán ăn - Độc với thận - Độc với gan
Leuprolid	Tăng đau xương. Cảm giác nóng	Liệt dương - Vú to nam giới
Mitobronitol	Rối loạn dạ dày ruột	Suy tủy - Rụng tóc
Mitolactol	Buồn nôn vừa phải	Suy tủy
Mitoxantron	Sắc tố lục ở nước tiểu và củng mạc - Buồn nôn	Suy tủy - Độc với tim - Rụng tóc - Bạc tóc.
Tegafur	Buồn nôn và nôn độc thần kinh trung ương, chóng mặt, buồn ngủ	Viêm miệng - Suy tủy - Rụng tóc - Viêm da.
Teniposid	Buồn nôn và nôn - Dị ỏng - Viêm tĩnh mạch triệu chứng phản vệ	Suy tủy - Rụng tóc - Bệnh thần kinh ngoại biên.
Vindesin	Phản ứng tại chỗ khi có thoát huyết - Sốt, buồn nôn và nôn - Ỉa lỏng.	Suy tủy - Rụng tóc - Bệnh thần kinh ngoại biên - Đau xương ức.

Trích từ The Medical Letter (Fel - 15 - 1985)

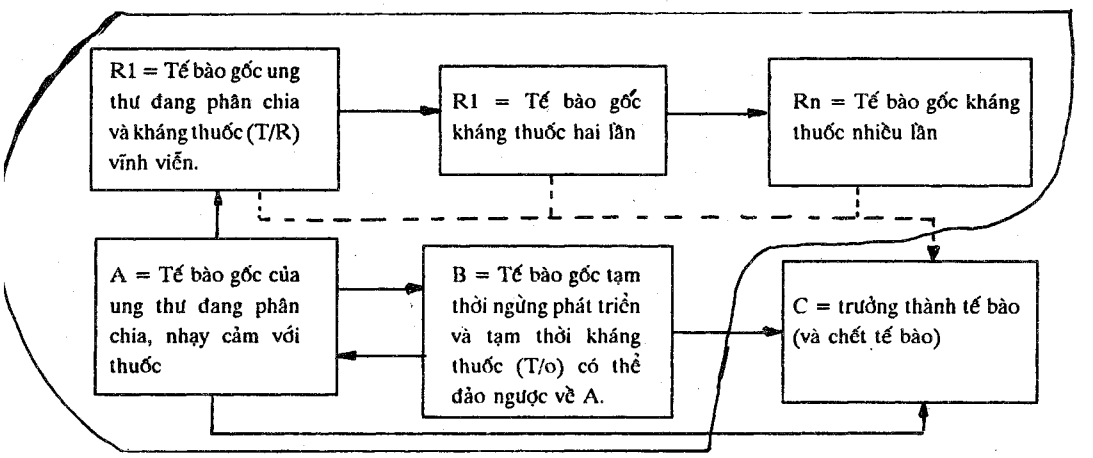
SỰ XUẤT HIỆN CỦA KHÁNG THUỐC

Giới hạn của phẫu thuật ung thư liên quan tới giới hạn cắt bỏ các tổ chức lành. Kháng radium liệu pháp của ung thư có liên quan tới liều chịu dựng được của các tổ chức lành xung quanh. Trong lúc độc tính với các tổ chức lành đã hạn chế việc sử dụng các thuốc chống ung thư với liều cao, việc kháng thường xuyên với một thuốc chống ung thư là một thuộc tính vốn có của tế bào ung thư. Có thể coi hiện tượng kháng này như là nhất thời hoặc vĩnh viễn - Kháng nhất thời có thể giải thích được bằng tính bất lực của thuốc để tiêu diệt tế bào ung thư vì chúng không ở vào đúng pha của chu trình, hoặc trong các vị trí dược lý (ví dụ hệ thần kinh trung ương hoặc tinh hoàn) ở đó các thuốc không thể vào được với liều đủ hoặc ở giữa khối n ít được tưới máu vì thế phản hoạt tính của thuốc không tới được. Kháng vĩnh viễn liên quan tới các phương tiện thông qua đó có thể làm hư hỏng một cơ chế cơ bản hoạt hóa, bất hoạt, vận chuyển thuốc hoặc sửa chữa các tổn thương do tác nhân gây nên. Người ta đã dùng có kết qủa các phương pháp chống lại sức kháng tạm thời với thuốc, đặc biệt bằng cách chặn các n có kích thước nhỏ tăng trưởng nhanh bằng cách đưa thuốc vào trong chính diện dược lý (như ví dụ đưa méthotrexat theo đường vào trong vỏ đối với bệnh bạch cầu) hoặc bằng cách giảm khối u bằng phẫu thuật hoặc radium liệu pháp nhằm tạo thuận cho tác động của thuốc đối với từng tế bào qua việc thu kẹp đến mức tối đa các tàn tích của ung thư, ví dụ như trong ung thư buồng trứng dùng thủ thuật cắt mạc nối và loại bỏ toàn bộ khối u cũng làm tăng khả năng đáp ứng với hóa trị liệu. Động học tế bào không giải thích được mối liên hệ ngược giữa khả năng điều trị khỏi và số lượng tế bào vì người ta đã chứng minh là trong các ung thư loại gặm nhấm, sức đề kháng tăng một cách đáng kể khi số lượng tế bào đi từ 10_3 đến 10_8. Đối với các kích thước ung thư này, động học của chu trình tế bào vẫn hằng định. Cũng đã chứng minh được rằng, qua các công trình nghiên cứu lâm sàng phối hợp, hóa trị liệu chỉ có hiệu quả hơn một ít trong các giai đoạn sớm so với các giai đoạn tiến triển lâu hơn mặc dầu động học tế bào thuận lợi trong tình trạng vi di căn.

Năm 1979, Goldie và Coldman đưa ra giả thuyết rằng sự phát triển kháng vĩnh viễn đối với thuốc chống ung thư xuất hiện theo một cơ chế giống như trong kháng của các vi khuẩn đối với thực khuẩn thể và tương ứng với một tác động động di truyền tự phát - Các tác giả đề xuất một mô hình trong đó, việc kháng thuốc vừa có liên quan với tỷ lệ đột biến vừa có liên quan với số lượng tế bào - Có nhiều quan hệ đối với mô hình này. Trước hết, do mối liên quan chặt chẽ với số lượng tế bào bất kỳ Tỷ lệ đột biến thế nào, khả năng khỏi bệnh giảm nhanh chóng với các tăng tiến nhỏ như 6 lần tăng đôi của u hoặc gia tăng 2 lần số lượng tế bào - Nếu tỷ lệ đột biến lớn hoặc bằng 10^4, khả năng xuất hiện một dòng kháng đơn hoặc kép trong một quần thể dưới

10_9 tế bào (là mức thông thường của một ung thư có thể phát hiện được trên lâm sàng) trở lên chắc chắn - Những dữ kiện này cho phép nghĩ rằng sự thất bại của các thuốc trong việc điều trị nhiều bệnh nhân là do sự có mặt của nhiều dòng tế bào có sức đề kháng vĩnh viễn. Tuy nhiên nếu tỷ lệ đột biến ở khoảng 10_6, *số lượng tuyệt đối* các dòng tế bào kháng thuốc trong khối u phải đủ thấp để không tổn hại đến sự đáp ứng ban đầu với điều trị. Những trường hợp khỏi hẳn là có thể thật nhưng các dòng tế bào kháng thuốc có thể mọc lại và tham gia vào việc tái pbát trong lúc ung thư vẫn chịu tác dụng của hóa trị liệu (hình 79 - 2).

Hình 79 - 2. *Những khoang khác nhau và tuần hoàn giữa các khoang ở bên trong một khối u.*

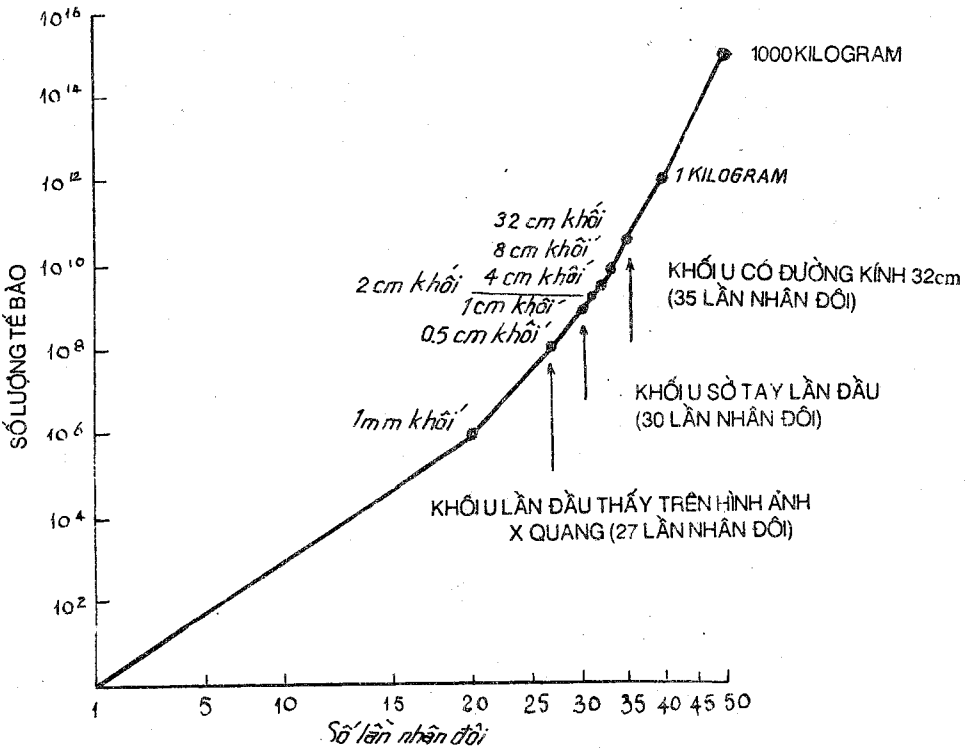


* *Các kiểu hiện kháng thuốc có thể vào ra khỏi một pha nghỉ nhưng vẫn là các tế bào T/R*

Điều nói trên phù hợp với các nhận xét lâm sàng thấy trong một số trường hợp, các ung thư lúc đầu đáp ứng với hóa trị liệu về sau to dần trong lúc hóa trị liệu vẫn được tiếp tục. Sau đó tỷ lệ đột biến là một hiện tượng cũng gặp đối với các vi khuẩn và có lẽ ở tế bào ung thư không ổn định về mặt di truyền. Có thể điều này khác nhau đói với các ung thư cùng một typ và cùng giai đoạn như được chứng minh qua tỷ lệ đáp ứng và khỏi bệnh khác nhau ở những bệnh nhân mang các ung thư ở cùng giai đoạn và thuộc cùng týp tổ chức học.

Vấn đề cơ bản còn lại sự không đáp ứng với hóa trị liệu của các ung thư nguồn gốc phủ tạng so với đáp ứng của các ung thư trẻ em và đáp ứng của hệ máu, trong týp ung thư phủ tạng, không ghi nhận được một đáp ứng nào. với hóa trị liệu cả. Thoạt tiên, điều này có vẻ mâu thuẫn với giả thuyết của Goldie - Coldman, nhưng trên thực tế có nhiều cách giải thích hiện tượng này. Trước hết các ung thư này có thể kháng tự nhiên với thuốc do được tiếp xúc thường xuyên với tổ chức lành ở xung quanh. Chúng có thể có các cơ chế chống độc phát triển để bảo vệ chúng đối với các độc tố tự nhiên, xuất phát từ những độc tố này mà nhiều thuốc đã được tạo thành. Thứ hai là vì tỷ lệ đột biến của các ung thư phát triển xuất phát từ những tổ chức đó có thể cao hơn nhờ chất sinh ung thư tiềm tàng như các chất từ khói thuốc lá và các chất hóa học khác. Thứ ba, ý kiến theo đó các ung thư 1 cm đã phải qua 30 lần nhân đôi trước khi đạt 10^9 tế bào (xem hình 79 -3) dựa vào giả thuyết về một sự phát triển theo hàm số mũ hiện tượng hiếm đối với các u động vật và người.

Hao hụt tế bào đạt 90% trong một số ung thư phủ tạng người, đòi hỏi một số lượng lớn là 1200 lần nhân đôi để đạt mức 10^9 tế bào. Nếu sác xuất một đột biến liên quan tới số lượng chu trình phân chia tế bào thì những ung thư như vậy có thể, vào lúc



Hình 79 - 3. *Sơ đồ biểu hiện chu trình sống của một ung thư ở người. Số lượng các tế bào có mặt ở cơ thể vật chủ được ghi ở tung độ, số lần nhân đôi của quần thể tế bào ở hoành độ. Các hiện tượng lâm sàng thể hiện bằng thể tích của ung thư ghi thành chấm trên đường cong - Phần lớn các ung thư đã đạt ít nhất 2 phần 3 độ tăng trưởng (32 lần nhân đôi) vào thời điểm chẩn đoán u đường kính 1 cm.*

chẩn đoán, gồm chủ yếu các dòng tế bào kháng thuốc và không đáp ứng với các tác nhân hóa trị liệu đủ loại. Điều này phù hợp với các dữ kiện lâm sàng về các thời gian nhân đôi của ung thư người rất, kháng với hóa trị liệu (như ung thư đại tràng) thời gian nhân đôi vào khoảng 2 năm.

Ý nghĩa ứng dụng trong lâm sàng của giả thuyết của Goldie - Coldman rất sâu sắc. Trước hết đó là các giải thích hợp lý duy nhất về hiệu quả của tổ hợp hóa trị liệu và mối liên quan tỷ lệ nghịch giữa số lượng các tế bào với khả năng chữa bệnh. Thứ nữa, giả thuyết này dẫn đến việc đánh giá thấp sự cần thiết của điều trị sớm bằng thuốc trong bệnh sử tự nhiên của ung thư. Cuối cùng giả thuyết khiến người ta tin rằng thời hạn điều trị ngắn từ vài tuần đến một tháng có thể thay đổi nhiều khả năng chữa khỏi ung thư bằng thuốc. Người ta đã chứng minh hiệu quả này trong một cuộc thử điều trị bằng hóa chất trên lâm sàng phối hợp trong ung thư vú. Hóa trị liệu, nếu để chậm hơn một tháng cho những kết quả âm tính. Điều này cũng giải thích sự thất bại, lớn hơn người ta tưởng của hóa trị liệu phối hợp vì trong phần lớn các trường hợp tổng số các ví dụ là vào khoảng 10^9 tế bào.

Người ta cũng đã nêu lên nhiều cơ chế đặc hiệu kháng thuốc vĩnh viễn đối với các hóa chất hiện có, phần lớn thuốc nguồn gốc di truyền như được chứng minh trong các thí nghiệm chuyển gen, nêu trong bảng 79 - 3. Hai trong số các cơ chế đó cần được bình luận. Người ta đã thấy ở các loài gặm nhấm và ở người, xuất hiện sự kháng gây rối loạn phức tạp, sự kháng rất nhiều thuốc chống ung thư khác nhau trong lúc không có tiếp xúc nào trước đó với các thuốc này cả. Qua một giai đoạn duy nhất, kháng gây rối loạn gây nên kháng chéo với phần lớn các sản phẩm thông dụng và tốt nhất tức là các dẫn xuất từ thảo mọc, vi khuẩn. Kháng thuốc hay kèm xuất hiện một glucoprotein bề mặt, có kích thước 170.000

daltons và số lượng thuốc. Cũng đã chứng minh được rằng một diện lớn các thuốc kể cả các thuốc không có một tính chất chống ung thư nào, làm tăng hiệu quả độc tính của một số thuốc trong các thí nghiệm khác nhau (bảng 79 - 4) Các thuốc đối kháng calci, ức chế calmodulin, kháng sinh polyen, giống triparonal, các thuốc chống loạn nhịp tim, hình như đều tác động, ít nhất là một phần, bằng cách tăng tích lũy thuốc chống ung thư trong các tế bào u kháng thuốc. Trong phạm vi kháng gây rối loạn phối hợp với giảm tích lũy thuốc chống ung thư, các tác nhân có thể làm tăng nồng độ thuốc trong tế bào là những đối tượng tốt nhất để tiến hành thử thuốc, nhằm mục đích loại bỏ hiện tượng kháng tiên phát mắc phải hoặc chéo thường gặp trên các bệnh nhân tái phát.

Bảng 79 - 3. Cơ chế kháng các thuốc độc tế bào

Cơ chế chung	Thuốc	Rối loạn đặc hiệu
Giảm vận chuyển	Méthotrexat	Giảm gắn thụ thể
	Melphalan	chất vận chuyển
	Mechloretamin	
	Cytarabin	Giảm vị trí nối các nucleosid ở màng
Giảm chuyển hóa đến hoạt hóa loài	Cytarabin	Giảm hoạt động của despoxyytidin - Kinaza
	5-Azacitidin	Giảm hoạt động của uridin - cytidin - Kinaza
	5 Fluoro -uracil	Giảm hoạt động của uridin - Kinaza - Giảm acid orotic phosphoribo xyltransferaza, Giảm uridinphosphorlaza.
	6- Mercaptopurin	Giảm hoạt động của
	6- thioguanin	HGPRT
	Methotrexat	Thiếu polglutamation
	doxorubicin	Giảm flavin reductaza hoặc P450
Tăng bất hoạt hóa thuốc	6- Mercaptopurin	Tăng phosphataza
	6- thioguanin	kiềm ở màng
	Cytarabin	tăng hoạt động của ctidine desaminaza
	Alkylant	Tăng hoạt động metallo thioncin hoặc glutation nội tế bào
Hư tổn sửa chữa ADN	Alklant	Tăng hiệu quả cắt bỏ
	Cisplatin	tổ chức bệnh và/hoặc buộc
	Doxorubicin	thắt đoạn cắt bỏ.
Phát triển gen, tăng protein đích	Cadmium	Tăng số lượng sao chép gien metallotionéin
	Acid N - Pos phonacetyl- L - aspartic acid	Tăng số lượng sao chép gien aspartat transcar- bamylaza.
	Methotrexat	Tăng số lượng sao chép Gen thymidylasynthetaza
	Pentostatin	Tăng số lượng sao chép gen adenosin - desaminaza?

Hư tổn đích	Methotrexat	Hư tổn DHFR
	Vincristin	Hư tổn tubuline
	5- fluorouracil	Hư tổn thymidylat sumthétaza.
	Hydroxyurea	Hư tổn ribonucleotid reductaza.
	Steroid	Hư tổn phức hợp receptor steroid gắn ADN
Hư tổn nhóm	Cytarabin	Tăng các khoang CTP
nucleotid	5- Fluorouracil	và d CTP nơi tế bào
Đường hồi	Methotrexat	Tăng hồi phục purin
phục	5- Fluorouracil	Tăng hoạt động của thymidin - Kinaza
Kháng	Doxorubine	Tăng tích lũy thuốc do
thuốc	Alcaloid của	tăng luồng chảy
gây rối loạn	vinca	lệ thuộc vào năng lượng
	Dactinomycin D	Đánh dấu glycoprotein
	Các chất tự nhiên khác	màng đặc hiệu?

Bảng 79.4. Điều biến kháng thuốc

Thuốc	Thuốc chống ung thư* bị hư hại	Cơ chế có thể giải thích tăng độc tế bào
Các đối kháng calci		Tăng tích lũy do đổ
Verapamil	VCR - DNR	dồn nghẽn
Nifedipin	ADR	
Nitredndipin		
Caroverin		
Ức chế calmodulin		Như trên
Prenylamin	VCR - DNR	
Trifluoroperazin	ADR	
Clomipramin		
Amphotericin	ADR, ACT -D	Hư tổn trong thành phần
Tween 80	BCNU	lipid các màng huyết
Perhexilin maléat	ADR	tương dẫn đến tăng tích lũy
Tương đồng của triparanol		Tăng tích lũy thuốc
Tamoxifen	ADR	
Thuốc chống loạn nhịp		Tăng tích lũy thuốc
Quinidin	ADR - VCR	
Chống tăng huyết áp		Tăng tích lũy thuốc
Reserpin	ADR	
Thiol tiêu dịch		Bất hoạt thuốc,
Buthionin	L- PAM, PLAT,	chuyển hóa các gốc tự do,
suefoximin	ADR	bảo vệ/sửa chữa ADN.

** Viết tắt: VCR - vincristin; DNR - daunorubicin; ADR - adriamycin; L-PAM - melphalan; PLAT - cisphatin; BCNU - 1,3 bis (2 chloroethyl) 1- nitrosourea; ACT-D-actinovein-D.*

Cuối cùng người ta cũng chứng minh được rằng sự khuyếch đại gen kết hợp với kháng thuốc. Tính mềm dẻo của vốn gen của người thể hiện kết quả của phân đôi sao chép nếu có bị trục trặc hoặc bị chậm lại và nó có thể do các tác nhân có khả năng làm tổng hợp ADN chậm lại ví dụ như các kiểu như alkylant hoặc chiếu tia. Như vậy, các tác nhân hóa trị liệu có hiệu quả giới hạn và/hoặc tia xạ có thể cảm ứng một sức đề kháng với thuốc như methotrexat, chưa hề được tiếp xúc lần nào với thuốc, một yếu tố có thể làm thay đổi quy trình điều trị các ung thư đó. Việc kháng vĩnh viễn và đặc hiệu là một hiện tượng tự phát có thể được nghiên cứu và ngụy tạo đây là giả thuyết nghiên cứu của thế hệ mới các thăm dò lâm sàng đối với điều trị ung thư nhấn mạnh hóa trị liệu sớm, trong một số trường hợp *trước* cả phẫu thuật (ung thư vú và tai mũi họng) nhằm xác định xem ung thư có nhậy cảm tự nhiên không. Những cuộc điều tra lâm sàng mới cũng bao gồm cả điều trị hóa chất phối hợp ngắn hơn nhưng mạnh hơn để tăng hiệu quả chữa bệnh và giảm sự tiếp xúc của các tế bào ung thư sống sót với các tác nhân hóa trị liệu có thể làm tăng tỷ lệ đột biến.

CÁC TÁC NHÂN GÂY BIỆT HOÁ

Càng ngày người ta càng có bằng chứng công nhận rằng trong một số trường hợp, các ung thư như bệnh bạch cầu chẳng hạn được xem như một sự ngừng phát triển. Đã chứng minh được rằng một số thuốc như hexamethylbisacetamid hợp chất phân ực như các dẫn chất retinoid và các chất như interferon có thể gây biết hóa các tế bào bệnh bạch cầu in vitro. Trong một số công trình đã công bố người ta chứng minh là acid 13 -Cis retinoic có thể gây biệt hóa các bệnh bạch cầu cấp thể tủy ở người. Hai thuốc, dimethylformamid và hexamethylbisacetamid đã được hoàn chỉnh chỉ vì có đặc tính gây biệt hóa các tế bào và không phải vì độc tính đối với tế bào của chúng, ngày nay được coi như thuộc quy trình của một số nghiên cứu lâm sàng.

ĐIỀU TRỊ NỘI TIẾT

Các ung thư như tuyến tiền liệt, nội mạc tử cung hoặc của tổ chức lympho có thể đáp ứng với các biến đổi hormon với thụ thể đã được nghiên cứu kỹ các hormon gắn vào các thụ thể bào tương và nhân và thay đổi hình thái của bản thân protein thụ thể, tác động qua lại với ADN và có trách nhiệm trong việc phát khởi ARN thông tin đặc hiệu và tổng hợp các protein. Sau tác động qua lại đó, nồng độ thụ thể trong bào tương được khôi phục lại và chu trình có thể tái lập. Các corticosteroid thượng thận là steroid duy nhất trong các hormon steroid là vì chúng có thể có một tác dụng chống ung thư nào đó trong các tổ chức mà bình thường ra không được coi là cơ quan nội tiết như trong bệnh bạch cầu lympho bào cấp chẳng hạn các thụ thể đối với corticosteroid đã được phân lập trong cytosol của các tế bào bệnh bạch cầu điều này giải thích, cùng với các tác động khác không đặc hiệu của những thuốc đó, tác dụng chống ung thư của chúng, người ta cũng biết có các thụ thể đối với progesteron và androgen nữa. Mặc dầu đã chứng minh trong các ung thư tuyến tiền liệt và nội mạc tử cung, có các protein gắn đối với các hormon của chúng, song việc nghiên cứu kỹ nhất đã được tiến hành với ung thư vú về mối liên quan giữa tần suất và số lượng các protein gắn và sự đáp ứng với hormon trị liệu mặc dầu các hormon riêng nó đã có tác dụng rồi nhưng người ta có xu hướng càng ngày càng gia tăng phối hợp với các phương thức điều trị khác, hoặc nhằm mục đích đồng bộ hóa, các tế bào ung thư và tăng tính cảm thụ với các thuốc độc tế bào (như trong ung thư vú) hoặc như là những hợp chất không độc với tế bào của các kế hoạch kết hợp điều trị (như trong bệnh bạch cầu, ung thư lympho, ung thư vú và tuyến tiền liệt). Các chủ vận của neuropetid vùng dưới đồi đã được dùng để làm giảm sự điều hòa hormon - Phương pháp ức chế hormon mới này cũng đôi khi được dùng phối hợp với các chất đối kháng hormon. Trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt đã ghi nhận kết quả lâm sàng đáng chú ý không độc với tim khi dùng liệu pháp estrogen.

ĐIỀU TRỊ SINH HỌC VÀ CHỐNG UNG THƯ

Từ 20 năm gần đây khi người ta nghĩ rằng hệ miễn dịch của vật chủ có thể góp phần vào sự kiểm soát các quá trình ác tính thì vấn đề tiếp cận điều trị bằng miễn dịch đã được nghiên cứu nhiều. Việc sử dụng các thông tin hiện có về lưới phức tạp của hệ miễn dịch là một hứa hẹn rất sáng sủa phát triển và sử dụng các sinh học rất đặc hiệu vật phẩm như một bộ phận chỉnh hợp trong tiếp cận hệ thống điều trị ung thư - Từ khi xuất hiện các kỹ thuật lai giống năm 1975, người ta đã có một số lượng rất lớn các kháng thể đơn dòng phản ứng với các kháng nguyên ung thư như ung thư đại tràng, phổi tụy tạng, u hắc tố, bệnh bạch cầu và các u lympho. Các

nghiên cứu lâm sàng tiến triển theo hướng đánh giá vai trò của chúng khi được sử dụng đơn độc, bổ trợ các kháng thể cố định, hoặc kèm theo các độc tố, tựa như một chất đồng vị phóng xạ nhất là loại phóng ra các phần tử alpha. Các nghiên cứu lâm sàng gần đây đã chứng minh việc sử dụng các kháng thể đơn dòng cho phép chữa được các bệnh bạch cầu và u lympho. Các kỹ thuật tái tổ hợp ADN đã cho phép clon hóa các gen đối với các lymphokin mạnh; và một số lớn các chất sinh học trước kia chỉ dùng trong phòng thí nghiệm, ngày nay được áp dụng trong nghiên cứu lâm sàng. Trong các chất đó có thể có yếu tố tăng trưởng tế bào T (Interleukin 2) yếu tố hoại tử của ung thư và interfiron. Về phương diện thực nghiệm , các sản phẩm đó hoạt động mạnh hơn khi trong lượng khối u thấp; và như vậy việc sử dụng chúng trong chữa bệnh tiếp sau phẫu thuật, quang tuuyến liệu pháp hóa trị liệu trở thành một lĩnh vực nghiên cứu quan trọng . Các tác nhân chống ung thư có tác dụng huỷ, miễn dịch nhưng do bệnh nhân có thể phục hồi sự tái hoạt động miễn dịch nên tính phản ứng miễn dịch của chúng có thể nhất thời tăng lên, tạo một thời điểm tối ưu cho biện pháp sinh học. Interleukin 2 tính chất (IL2) đã được dùng để phát triển và hoạt hóa một quần thể lympho được gọi là các tế bào tiêu diệt được lympho kín hoạt loại LAK (lymphokin Activated kill cells) khác các tế bào tiêu diệt tự nhiên do khả năng của chúng có thể diệt các tế bào ung thư bản thân của các vật gậm nhấn và của người, độc lập với tính miễn dịch và di truyền của chúng - Sự phối hợp Interleukin 2 với các tế bào LAK đã chữa khỏi các u di căn ở loài gậm nhấm thực nghiệm có kiểm soát. Những nghiên cứu điều trị thăm dò dùng liều cao IL - 2 tái tổ hợp phối hợp với tế bào LAK đem lại kết quả lui bệnh hoàn toàn hoặc một phần ở những bệnh nhân có các u hắc tố di căn, các ung thư đại tràng, thận và phổi và kết quả này hứa hẹn một hình thức trị liệu sinh học mới trong nghiên cứu bổ sung điều trị giai đoạn đầu các bệnh đó.

Miễn dịch trị liệu tại chỗ không đặc hiệu đôi khi cũng bổ ích và sử dụng các phản ứng tăng mẫn cảm chậm tại chỗ các ung thư da. Mặc dù ít khi được sử dụng song việc tiêm trực khuẩn Calmette - Guerin (BCG) vào trong các cục của những người bệnh ung thư vú tái phát hoặc u hắc tố có thể trở thành một phương tiện hữu hiệu kiểm soát tại chỗ ung thư. Người ta có thể gây một tăng mẫn cảm da bằng cách đắp tại chỗ dinitrochlobenzen. Việc áp dụng chất này trong các carcinoma dạng biểu bì nông và các carcinoma tế bào đáy cho phép đạt một tỷ lệ khỏi giống như đối với hóa trị liệu tại chỗ bằng 5 - Fluorouracil. Trên các vật gậm nhấm, đại thực bào đóng một vai trò quan trọng như một tế bào gậm nhận cảm trong việc điều biến đáp ứng miễn dịch đối với ung thư kháng nguyên ở loài gậm nhấm các nghiên cứu nhằm kích thích đại thực bào đang được thực hiện với levamisol một loại thuốc chống ký sinh trùng cải thiện chức năng tế bào lympho đã bị suy giảm bằng cách kích thích các đại thực bào. Phối hợp với 5 - fluorouracil, levamisol đã làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm, trong một công trình nghiên cứu bổ sung điều trị ung thư đại tràng.

ẢNH HƯỞNG CỦA KHỐI U ĐỐI VỚI KHẢ NĂNG CHỮA KHỎI BỆNH VÀ CÁC MỐI LIÊN QUAN LIỀU LƯỢNG TÁC DỤNG

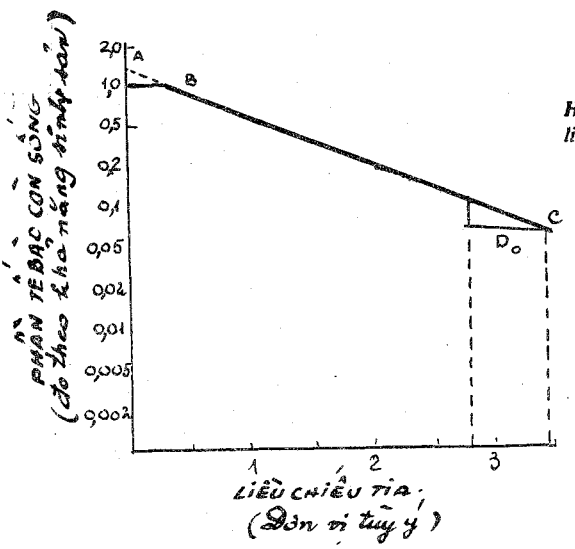
Thông thường người ta đo sự tăng trưởng và kích thích của một khối u bằng trị số log - Một ung thư ở người khi được chẩn đoán ví dụ có một kích thước là 1 cm, chứa vào khoảng một tỷ lệ tế bào ung thư, trong lúc, trong một số ung thư khác người ta ước tính khối lượng gây chết là 10^{12}. Khối lượng ung thư là một biến số quan trọng đối với các phương thức điều trị.

PHẪU THUẬT

Thể tích khối u nguyên thủy tương quan thuận với mức độ xâm lấn tại chỗ và ngược lại, mức độ xâm lấn tại chỗ có một giá trị hằng định tiên đoán khả năng di căn trong phần lớn các ung thư, đặc biệt với đại tràng và vú trong các u hắc tố ác tính. Trong một nhóm phụ tổ chức học nào đó của mỗi ung thư thể tích khối u có một ảnh hưởng sâu sắc đối với khả năng chữa khỏi chỉ bằng phẫu thuật không thôi.

LIỆU PHÁP TIA XẠ VÀ LIỀU ĐÁP ỨNG

Nhằm mục đích ứng dụng trong lâm sàng người ta đã xây dựng một đường cong liều - đáp ứng trong liệu pháp trị xạ đối với các ung thư đặc hiệu trong đó việc kiểm soát tại chỗ được ghi bằng dấu chấm tùy theo liều dùng. Đối với một týp đặc hiệu của ung thư, thể tích khối u càng lớn, thì khả năng tiêu



Hình 79 - 4. Đường cong liều - đáp ứng trong liệu pháp tia xạ (xem bài).

diệt khối u không có tổn thương nặng ở các tổ chức lành chung quanh chắc càng nhiều liều đáp ứng trong liệu pháp tia xạ được minh họa trong hình 79 - 4 trong đó bộ phận các tế bào sống sót được tính theo thang lôgarit tùy theo liều lượng. Độ dốc của phần thuộc đường cong là một điểm chuẩn tham cbiếu và thường biểu diễn bằng. Do tử liều trung bình), đó là liều chiếu xạ cần thiết làm xuất hiện một hiện tượng khử hoạt theo đơn vị sinh học quy định. Tế bào càng nhậy cảm với tia. độ dôi càng thẳng - Do bản chất ngẫu nhiên của các lăng động năng lượng này nên một số năng lượng sơ được lắng đọng tại một tế bào vốn đã bị phá hủy rồi trong khi số năng lượng khác lại biến mất hoàn toàn. Theo luật phân bố của các chất độc thì liều D chỉ hủy diệt có 63% số tế bào mà lẽ ra phải hủy diệt toàn bộ như vậy liều cần thiết để giảm số lượng tế bào trong một quần thể xuống 37 % số tế bào ban đầu phải là D_{37}, đó là một chỉ số nhậy cảm với xạ - Đối với phần lớn các tế bào , trị số này ở khoảng giữa 0,80 và 2 Gy (80 đến 200 rads) Sau hai từ liều trung bình , phần tế bào còn sống được là 37 x 37 % tức là 13,7 % và sau 3 liều, là 5,1 d 100. Trên thực tế, đường cong lôgarit không chính xác là một đường thẳng. Nó phải vượt qua một đoạn lồi ngắn trước khi trở thành đường cong số mũ.

Với một đường cong triệt để theo hệ số mũ, Do = D37. Đoạn lồi trên đường cong, phản ánh các liều lượng mà dưới mức đó tế bào có thể phục hồi được sau tổn thương do tia xạ gây ra hệ số mũ (Do) là liều tới hạn việc phục hồi tổn thương do tia xạ diễn trong hai giờ tiếp theo chiếu xạ việc xác định thời gian hồi phục Dq. Do, D37, và các cơ chế hồi phục có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng trong việc chia liều đặc biệt khi nghiên cứu phối hợp hóa trị liệu với liệu pháp tia xạ.

HÓA TRỊ LIỆU VÀ LIỀU - ĐÁP ỨNG

Lúc đầu hóa trị liệu chỉ dành chủ yếu cho các ung thư nặng, sau khi phẫu thuật và pháp tia xạ đã thất bại. Phần lớn các hóa trị liệu có thể giảm số lượng tế bào từ 1 đến 3 trị số logs. Khả năng nà chỉ có thể là tạm thời ở bệnh nhân có 10^{12} tế bào ung thư, một phần vì số lượng tương đối lớn tế bào ngoài chu trình tế bào, ít nhậy cảm với thuốc tiêu diệt bằng cách ngăn cản sự tăng trưởng của u hoặc phân chia tế bào. Việc loại trừ hoàn toàn các tế bào ung thư như vậy là không thể làm được đối với các ung thư nặng đã di căn ngoại trừ các ung thư nhậy cảm với hóa chất. Tác dụng tế bào của các chất chống ung thư được chi phối bởi các động năng hàng đầu; chúng diệt một tỷ lệ hằng định các tế bào hơn là một số lượng hằng định. Một liệu trình chữa bằng hóa chất có thể tiêu diệt 10^3 tế bào ung thư sẽ giảm một khối u từ 10^{10} còn 10^7 tế bào hoặcu 10^5 đến 10^2 tế bào. Phần lớn các phương pháp điều trị sử dụng một hóa chất đơn thuần đều có một tiềm năng hạn chế diệt tế bào.

Hậu quả của thuộc tính này là muốn tiêu diệt một quần thể tế bào ung thư nhậy cảm với hóa chất, phải hoặc tăng liều cuả một hay nhiều thuốc trong phạm vi có thể dung nạp được, hoặc bắt đầu điều trị khi số lượng tế bào đủ thấp cho phép tiêu diệt u với liều chịu đựng được. Tính chất hủy diệt của các tác nhân hóa trị liệu hoạt động có chọn lọc trên các tế bào ung thư- Những thực nghiệm trên súc vật đã chứng minh có một tác dụng khác nhau rõ rệt giữa các yếu tố hóa học trên tế bào ung thư với tế bào lành. Các tác dụng tương tự cũng đã gặp trên lâm sàng ở đó có những bệnh nhân đạt kết quả cao nếu ung thư nhậy cảm với hóa chất, không độc tính kéo dài trên tủy xương hoặc bộ máy tiêu hóa.

Có thể chia các tế bào ung thư ra làm ba khoang có một vai trò riêng đối với tác dụng của hóa trị liệu. Trước hết có thành phần các tế bào nhậy cảm với hóa trị liệu là thành phần đang tăng trưởng rất dễ bị hóa chất tiêu hủy, sau đó là một quần thể tế bào tạm thời không phân chia nhưng có khả năng trở lại trạng thái phân chia. Hiểu theo các động học chu trình tế bào, thì các tế bào này ở G1 hoặc Go và rõ rệt kém nhậy cảm hơn với các tác nhân chống ung thư, đặc hiệu với một pha của chu trình tế bào dù loại kháng này chỉ là tạm thời. Sau hết có một khoang tế bào đã mất vĩnh viễn khả năng tăng sinh nhưng vẫn tham gia vào khối u cho đến các tế bào chết và được hấp thụ Các đường cong liều - đáp ứng cả đối với độc tính lẫn tác dụng điều trị, có một độ dốc cứng. Trong một số thử nghiệm trên súc vật, với loại gặm nhấm thì việc giảm 20% liều có thể dẫn đến giảm 50 % tỷ lệ khỏi bệnh. Người ta đã mở rộng quan sát này với các liều lượng thuốc dùng phối hợp. Mất hiệu quả chữa khỏi bệnh của một qui trình phối hợp các thuốc đã được quan sát thấy nếu thay đổi thứ thuốc có hiệu lực nhất trong việc phối hợp nhằm cải thiện dung nạp với độc tính của các thuốc khác dùng với thuốc đó. Lục lượng liều dựa vào cách cho một lượng thuốc nhất định, thực hiện trong một thời gian nhất định. Là vì phần lớn các thuốc hóa học đều độc với các tế bào đang phân chia, nên thời khoảng giữa các chu trình điều trị tùy thuộc sự hồi phục lại vốn các tổ chức đổi mới được, đặc biệt đối với tủy xương, như vậy mất khoảng 18 đến 28 ngày ở người. Thời khoảng dài giữa các chu trình, dù thuốc được cho với đầy đủ liều lượng, làm giảm lưu lượng liều và có thể dẫn đến vừa một đợt tiến triển mới của u, vừa sự xuất hiện kháng vĩnh viễn. Sự kiện này đã được chứng minh rõ trong các mô hình thực nghiệm trên súc vật và trên lâm sàng, trong điều trị bệnh bạch cầu thể tủy cấp, bệnh Hodgkin và ung thư phế quản tế bào nhỏ. Là vì hiệu quả phần lớn các kế hoạch điều trị bằng thuốc được báo cáo là dựa trên lưu lượng liều cố định nên những thay đổi trong việc sử dụng các chế độ điều trị đặc hiệu trong lâm sàng, vì những lý do thuận lợi, tiếc thay lại là đa số trường hợp chắc đã thu hẹp các tác dụng tốt của phác đồ điều trị đó.

ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ HOẶC TẠI VÙNG MỘT UNG THƯ

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT

Người ta vẫn cho phẫu thuật là cách điều trị đầu tiên của các ung thư ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên, có nhiều ung thư có thể mổ được nhưng không lấy đi được toàn bộ và có những ung thư có thể lấy đi được (kiểm soát khối u nguyên phát và các diện hạch) đã có di căn rất nhỏ ở ngoài khối u. Có thể dễ dàng minh họa điểm này dựa trên hai ví dụ là ung thư đại tràng và ung thư vú. Việc xâm lấn hạch trong ung thư vú (giai đoạn II) và trong ung thư đại tràng là những chỉ dẫn tiềm năng di căn có nghĩa là trong điều kiện không điều trị bổ sung thì chỉ có một tỷ lệ sống sót thấp sau 5 năm mà thôi. Người ta chưa bao giờ chứng minh được rằng phẫu thuật triệt để hơn trong hai loại ung thư này có thể đem lại kết quả tốt hơn. Trái lại, các kỹ thuật mổ tối thiểu như cắt bỏ khối u kèm theo xạ trị liệu đối với ung thư vú, lại cho những kết quả cũng tốt như cắt bỏ triệt để vú - Phẫu thuật đã trở nên bớt triệt để, tính phức tạp của các hình thức tiến hành lại tăng, như phẫu thuật bảo tồn các chi trong trường hợp sarcoma ở chi.

PHẪU THUẬT BẰNG TIA LASER

Phẫu thuật bằng laser là một biện pháp khác để tiến hành cắt bỏ các tổn thương lành hoặc ác tính. Tác dụng sinh học của phẫu thuật hay dùng hơn với laser CO_2 dễ được hấp thụ trong toàn thể các cấu trúc sinh học, và có rất ít phân tán. Khi đã định vị xong, việc rạch có thể rất nhỏ với các tổn thương

tối thiểu ở các tổ chức xung quanh. Phẫu thuật bằng laser là một kỹ thuật chính xác khi được tiến hành dưới kính hiển vi lúc mổ. Các cấu trúc sinh học bị bốc hơi thay vì bị đốt. Các mạch máu và bạch huyết có đường kính tới 0,5mm đều bị bít tắc trong lúc điều trị. Kỹ thuật này giảm đến mức tối thiểu chấn thương, tạo thuận lợi cho quá trình lên sẹo và rút ngắn ngày nằm điều trị tại bệnh viện. Những bất lợi chính là: không thể bít được các mạch máu lớn và hủy diệt những vùng tổ chức rộng. Phẫu thuật bằng laser với khí cacbonic được dùng để điều trị các ung thư vùng đầu và cổ, trong khí phế quản ở đó việc kiểm soát mức độ xâm nhập là cần thiết để tránh khỏi khả năng thủng. Kỹ thuật đó hiện nay đang được nghiên cứu trong điều trị các u não. Chưa chứng minh được sự cải thiện tỷ lệ sống thêm nhưng cũng đã thu được kết quả tạm thời có giá trị bằng cách tiêu diệt các tổn thương khí phế quản và thực quản, nhờ một ống soi cứng. Kỹ thuật này cũng có thể được chỉ định dùng nhiều hơn là phẫu thuật lanh đối với những bệnh nhân có các rối loạn đông máu và trên những bệnh nhân suy yếu nhiều các biến chứng là tổn thương nhiệt năng trên bệnh nhân và phẫu thuật viên, cũng như các tổn thương mắt do phản chiếu ánh sáng, hai hiện tượng có thể dễ dàng được khắc phục. Các phẫu thuật viên cũng thực hiện những động tác không nhằm mục đích điều trị như kiểm tra một bệnh nhân vừa mới được chẩn đoán chẳng hạn. Đó là trường hợp ví dụ mổ thăm bụng trong bệnh Hodgkin hoặc các u lympho khác (xem chương 294) và các can thiệp mục đích thứ yếu đối với ung thư đại tràng và buồng trứng. Các chỉ định phụ thuộc vào việc lựa chọn cách điều trị không bao giờ được đặt ra chỉ do người phẫu thuật mà không có hội chẩn trước với một thầy thuốc nội khoa hoặc với ê kíp nội khoa là vì cuối cùng chính họ phải đảm nhận việc săn sóc và chữa chạy người bệnh.

Những chỉ định đối với một số cách thức phẫu thuật triệt để, cắt bỏ rộng như cắt bỏ phần dưới thân người loại bỏ phần trong khung chậu, và phẫu thuật triệt để vùng đầu và cổ hiện nay đã giảm bớt vì các phương pháp phối hợp điều trị đã tỏ ra có hiệu quả hơn. Người ta có thể đề xuất các phương pbáp đó cho bệnh nhân có u tiên phát tại chỗ đã tiến triển hoặc các tái phát ung thư tại chỗ, mà không có một cách chữa chạy nào tại chỗ hoặc toàn thể có thể tiến hành được nếu bệnh nhân đã hiểu cặn kẽ tầm quan trọng của việc cắt bỏ rộng, nếu việc kiểm tra chưa phát hiện được một di căn xa nào, nếu việc can thiệp là có thể thực hiện được về mặt kỹ thuật, thì nguy cơ tử vong cần được cân nhắc với hy vọng khống chế được khối u. Nhưng quyết định đó cần được bàn bạc với từng người bệnh, gia đình họ và thầy thuốc. tiến bộ mới về phẫu thuật phục hồi trong lĩnh vực tai mũi họng và khung chậu cũng như sự phát triển của tạo hình thích hợp nhất có thể khiến các biện pháp phẫu thuật triệt để dễ được chấp nhận hơn.

LIỆU PHÁP TIA XẠ

Liệu pháp tia xạ là một kiểu điều trị tại chỗ và tại vùng kiểm soát các ung thư khu trú - Đối với một bệnh ác tính, mục đích lý tưởng của liệu pháp tia xạ là loại trừ hoàn toàn u và ít có hoặc không có bằng chứng thương tổn giải phẫu và chức năng trong các tổ chức lành nằm trong khối được xử lý. Yếu tố quan trọng trong liệu pháp tia xạ có hiệu quả là ở chỗ khác biệt về tính nhạy cảm tia xạ của các tế bào bình thường và tế bào ung thư. Sự khác biệt này tuỳ thuộc khả năng hồi phục nội tế bào của tế bào lành và tế bào ung thư và khả năng các cơ quan lành tiếp tục hoạt động tốt nếu chúng chỉ bị tổn thương một phần. Nếu tổ chức chung quanh ung thư có thể chịu đựng được hai lần liều lượng chiếu xạ của một u nào đó, thì khối lượng u này là nhạy cảm với tia xạ. Mặt khác, một u xâm nhập rộng cả hai phổi và có thể khỏi được với một liều 30 Gy (3000 rad) sẽ không thể điều trị có hiệu quả bằng tia xạ vì lý do tính nhạy cảm tia xạ lớn hơn của mô phổi lành chung quanh. Tuy nhiên, vì các tổ chức lành cũng như các loại ung thư đều có độ nhạy cảm rất thay đổi với tia xạ nên một số u đáp ứng với các liều rất thấp tới một vài trăm rad, còn số khác thì không thể chữa khỏi được dù dùng tới 100 Gy (3000 rad). Tính thay đổi độ nhạy cảm khác nhau có thể tồn tại ngay cả trong cùng một týp đặc hiệu ung thư.

BỘ TRANG BỊ. Danh từ *tia X* hoặc *tia ronghen* được dùng cho các bức xạ điện từ. Không mang hạt, ion hóa, là sản phẩm do các máy được con người tạo ra, còn các tia gamma phát ra từ các nhân tố

phóng xạ tự nhiên hoặc sản phẩm nhân tạo như radium hoặc cobalt 60 - Các bức xạ này với độ dài sóng rất ngắn có một khả năng xuyên hết sức cao trong các chất có số nguyên tử thấp như nước và các mô nhưng được ngăn lại một cách có hiệu quả trong các chất có số nguyên tử cao như chì - các hiện tượng ion hóa tiếp theo phóng xạ dẫn đến việc sản xuất ra các gốc tự do trong các phân tử nước của vi môi trường tế bào. Các gốc tự do này và các nhân tố oxy hóa tác động qua lại với các phân tử ADN và sản xuất ra một số lớn và đủ loại các đứt đoạn và tổn thương ở mức ADN - Bản chất chính xác của các tổn thương gây nên do phóng xạ hiện chưa được biết rõ nhưng một khi đã xảy ra các tổn thương trong các trình tự nucleotid thì rối loạn sao chép hoặc sửa chữa không đúng sẽ dẫn đến cái chết của tế bào. Trước kia cơ cấu dễ tìm kiếm nhất cho "liệu pháp sâu" hoạt động ở mức 200 hoặc 250 kV, được xếp vào loại có điện áp ở kilô vôn. Nói chung được coi là máy có điện áp cao thế những máy từ 2 đến 10 triệu vôn (MeV), máy điện siêu áp là từ trên Me V trở đi. Radium phát ra các tia gamma có năng lượng khoảng 1 MeV còn các đồng vị phóng xạ của Cobalt 60 (60 Co) được cấu thành nhân tạo, phát ra các tia gam ma có năng lượng ở khoảng 1,4 MeV - Nếu chỉ có một hệ thống một số lượng Cobalt 60 không thôi thì không phải là máy cỡ siêu thế. Độ xuyên mạnh qua tổ chức là đặc tính của năng lượng trung bình và cao, được đạt tới chỉ khi nào nguồn gốc phát xạ ở xa bề mặt người bệnh (tốt nhất từ 70 cm đến 1 m). Vì lưu lượng của nguồn phát giảm theo tỷ lệ nghịch với bình phương của khoảng cách từ bệnh nhân nên cần có những đơn vị chứa các số lượng rất lớn Cobalt (7,4 x 10^{13} đến 11,1 x 10^{13} Bq hoặc 2000 đến 3000 Ci để sản xuất các cường độ thích hợp trong những thời gian tiếp xúc đủ ngắn và ở một khoảng cách 1 m hay hơn. Những trang bị chứa số lượng ít hơn Cobalt và sử dụng ở một khoảng cách 50 cm không được coi là những thiết bị có năng lượng trung bình vì sự phân bố trong không gian các tia gamma từ các nguồn đó vì như loại có năng lượng thấp. Các máy gia tốc điện tử tuyến tính có thể phát ra các bức xạ năng lượng cao mà không cần dùng điện thế cao, và những máy hoạt động trong phạm vi từ 4 đến 10 MeV hiện có sẵn trên thị trường. Một thiết bị tương tự, máy bêtatron, làm tăng tốc các điện tử trong một từ trường vòng tròn ở bên trong một ống chân không. Các thiết bị hiện có trên thị trường phát xạ các tia điện tử và các tia X có năng lượng đến mức 18 - 30 MeV.

Những thiết bị có năng lượng trung bình và cao hầu như đã thay thế hoàn toàn các nguồn có năng lượng thấp trị liệu ung thư - nhờ giảm liều ở da và dùng tia xạ siêu áp ít phân tán vào sâu nên có thể dùng các liều lớn hơn chiếu vào cục khối u ở bất cứ chiều sâu nào của cơ thể người. Những máy gia tốc tuyến tính thuộc nhóm 4 đến 35 MV và các nguồn Cobalt là những máy phát photon được dùng nhiều nhất hiện nay - Các máy gia tốc tuyến tính phát ra các bức xạ với tia nhỏ hơn nhiều và giới hạn tốt hơn so với các máy dùng Cobalt. Chúng có thể phát ra các điện tử có khả năng xuyên từ 0,25 đến 0,50cm cho mỗi triệu electronvolt năng lượng; các tổ chức lành ở sâu hơn nhờ thế được bảo vệ. Độ xuyên thấp của các tia điện tử đã đang được chứng minh là hữu ích trong liệu pháp tia xạ lúc đang phẫu thuật nhằm mục đích tránh chiếu xạ vào các tổ chức lành cách xa cơ quan đích và toàn bộ các tổ chức lành được phẫu thuật viên cách ly lúc mổ. Các hình thức chiếu xạ đặc biệt khác có một khả năng xuyên lớn hơn điện tử và đó là những đặc điểm sinh học hoặc vật lý rất thuận lợi cho việc phát triển cách điều trị ung thư. Có thể kể đến các nơtron nhanh các phân tử tích điện như proton hoặc các ion hêli và các mesons pimang điện tích âm. Các phần tử này có sức chuyển năng lượng tuyến sinh (TEL) lớn hơn photon thường và hiệu quả sinh học tương đối (EBR) lớn hơn. Ngày nay người ta đánh giá bằng các thử nghiệm lâm sàng hiệu quả của các nơtron nhanh được cung cấp do các máy phát nơ tron sử dụng trong y học. Những kết quả bước đầu cho thấy có một số lợi điểm đối với các bệnh nhân có ung thư ở đầu và cổ nhưng nhất là có cải thiện nhiều đối với bệnh nhân ung thư tuyến nước bọt. Trong các thử nghiệm làm giảm độc tính đối với các tổ chức lành và cải tiến về kỹ thuật chia liều. người ta gộp cả việc sử dụng xạ liệu pháp trong lúc phẫu thuật các ung thư bụng ở đó ruột lành có thể loại bỏ khỏi trường chiếu xạ - Ở Nhật và ở Mỹ các cuộc thử lâm sàng đã cho thấy các phân số liều lượng lớn hơn nhiều so với các liều vẫn thường dùng được cung cấp vào lúc

phẫu thuật và có thể cải thiện sự kiểm soát tại chỗ các ung thư dạ dày và tuỵ tạng chưa có bằng chứng gì về hiệu quả tăng thời gian sống thêm. được cung cấp vào lúc phẫu thuật và có thể cải thiện sự kiểm soát tại chỗ các ung thư dạ dày và tụy tạng chưa có bằng chứng gì hiệu quả tăng thời gian sống thêm. Các liều lượng bức xạ được biểu thi bằng đơn vị gọi là grays (Gy) Một gray tương ứng với 100 rads hoặc 1 rad tương ứng với 0,01 Gy. Những đơn vị này tương ứng với số lượng năng lượng được hấp thụ tính theo đơn vị thể tích tổ chức tế bào các tác dụng sinh học của bức xạ phụ thuộc thời gian chiếu xạ và liều lượng mỗi lần chiếu. Liều thông thường mỗi lần chiếu là 10 Gy mỗi tuần với 1,5 đến 2,5 Gy mỗi lần chiếu dùng các liều diệt các u bằng các nguồn phát xạ điện áp bình thường thì cần thời gian kéo dài và việc sử dụng kỹ thuật chiếu nhiều lần chủ yếu phụ thuộc yếu tố dung nạp của da - Dây không phải là trường hợp dùng máy phát xạ siêu áp, và người ta đang phát triển và nghiên cứu kỹ thuật dùng liều tia xạ mỗi lần ngắn hơn nhưng cường độ mạnh hơn.

CÁC HÓA CHẤT GÂY NHẠY CẢM VỚI TIA XẠ

Khi ung thư lớn lên, người ta đã chứng minh nó chứa một phần quan trọng các tế bào thiếu oxy do cung cấp máu. Là vì trạng thái gốc tự do của oxy phân tử tương tác với các sản phẩm ion hóa Trong các hệ thống ung thư thực nghiệm, kích thích của phần tế bào thiếu oxy được chứng minh là tỷ lệ nghịch với hiệu quả của điều trị tại chỗ. Những nỗ lực nhằm cải thiện khả năng diệt các tế bào thiếu oxy thấy có liên quan đến việc sử dụng các thuốc gây nhạy cảm tế bào thiếu oxy, trong các thuốc này, 2 -nitro - imidasol có nhiều triển vọng hơn cả nhờ các thuốc tính dược lý của chúng cho phép phân bố thuốc vào phần trung tâm của khối u mặc dầu nơi này ít được tưới máu. Trong các chất này, metronidazol (flagyl)và một dẫn chất thực nghiệm khác, misonidazol đã tỏ ra có tác dụng đối trong các hệ mô hình thực nghiệm trên súc vật. Những dẫn chất đó tác động bằng cách làm giống như oxy trong việc cố định tổn thương ADN do tia xạ gây ra. Chúng cải thiện tính nhạy cảm tia xạ của các tế bào thiếu oxy như đã được chứng minh in vitro và in vivo. Chúng không gây nhạy cảm các tế bào được cung cấp oxy bình thường và như vậy cải thiện tác dụng chọn lọc giữa mô ung thư với mô lành. Việc sử dụng các thuốc gây mẫn cảm các tế bào thiếu oxy như vậy đã bị giới hạn trong các thử nghiệm lâm sàng vì lý do độc tính thần kinh của chúng - Các nghiên cứu mới đang quan sát việc dùng liều lượng và cách chia liều lượng khác nhau để tránh tác dụng phụ này và các sản phẩm mới ít ưa mỡ hơn hiện nay đã bắt đầu thử trên lâm sàng.

Có những hợp chất khác không gây nhạy cảm các tế bào thiếu oxy làm tăng tác dụng của trị liệu tia xạ một nhóm gồm các tác nhân có thể làm tiêu kiệt các nhóm thiol. Mọi tế bào đều có các nhóm thiol trong đó có các sulfhydryl không phải protein có tác dụng bảo vệ ADN chống mọi tổn thương do bức xạ gây nên. Các chất như N - ethylmaleimid hoặc một chất ức chế tổng hợp như sulfoximin buthionin nhạy cảm trở nên với tia xạ có thể khiến các tế bào với tia xạ. Một số chất hóa học bảo vệ phóng xạ và về mặt lý thuyết có thể bảo vệ các tổ chức lành chống các ảnh hưởng của trị liệu tia xạ cho đến nay người ta đã tạo ra được một chất bảo vệ phóng xạ duy nhất thuộc nhóm các sulfhydryl-éthiofos. Trên súc vật, nó bảo vệ cả tổ chức lành lẫn tổ chức ung thư. Các thuốc gây độc tế bào tác động như các thuốc gây nhạy cảm với tia xạ cả đối với tổ chức lành lẫn tổ chức ung thư. Các chất tương tự pyrimidin đặc biệt là bromodesoxyuridin và idoxuridin làm thành một nhóm chất gây nhạy cảm tia xạ khi chúng được sử dụng với những liều không độc với tế bào. Độ nhạy cảm với tia xạ đạt được khi một pyrimidin halogen thay thế cho thymidin trong ADN tế bào. Việc gây nhạy cảm đòi hỏi phải truyền tĩnh mạch dài ngày vì các chất này chỉ nhập vào trong các u não, các thí nghiệm lâm sàng sử dụng truyền tĩnh mạch dài ngày đã cho những kết quả hứa hẹn. Trong một số trường hợp, việc sử dụng đồng thời các thuốc chống ung thư với liều độc tế bào và trị liệu tia xạ ví dụ trong ung thư phế quản tế bào nhỏ hoặc ung thư vú giai đoạn II) đã nâng cao được sự kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm. Các tác dụng độc của một số thuốc như doxorubicin, dactinomycin và bleomycin trên tổ chức lành như da, tim và phổi tăng lên khi chúng được cho vào cùng lúc với điều trị bằng tia xạ.

TĂNG NHIỆT

Tính nhạy cảm của tế bào với nhiệt độ từ 43^{O} đến 45^{O}c tăng lên với sự có mặt của một pH thấp, một

tình trạng thiếu oxy, một tình trạng kém tưới máu và nuôi dưỡng kém như trong trường hợp của nhiều ung thư và người ta đã thấy các tế bào ung thư nhạy cảm tăng lên với nhiệt độ so với các tế bào lành. Nhiệt độ có xu hướng tiêu diệt các tế bào ở giai đoạn S là giai đoạn bền vững nhất trong chu trình tế bào. Trong các công trình nghiên cứu trên động vật, việc phối hợp đồng thời hoặc kế tiếp nhau nhiệt độ và trị liệu tia xạ dẫn đến kết quả kiểm soát tại chỗ tốt hơn là dùng mỗi thứ riêng biệt và trong một số trường hợp cho phép giảm được liều bức xạ phải dùng. Các dữ kiện thực nghiệm gợi rằng tác dụng chống ung thư của tăng nhiệt độ có thể bao gồm việc ngăn chặn sửa chữa các tổn thương liên quan đến bức xạ. Tuy nhiên có những vấn đề kỹ thuật quan trọng trong việc tạo ra tăng nhiệt trong lâm sàng thực hiện theo ba phương pháp (vi sóng, siêu âm và dòng tần số phát xạ). Các kỹ thuật này liên quan chủ yếu tới sự phân bố nhiệt độ trong các u có kích thước và ở độ sâu khác nhau và đến các kỹ thuật đo nhiệt được sử dụng để đánh giá sự phân bố nhiệt này. Tiềm năng tác dụng tăng nhiệt trong lĩnh vực điều trị là rõ ràng. Tổ chức sử dụng thuốc của liên bang (FDA) đã cho phép sử dụng tăng nhiệt bằng vi sóng phối hợp với photon trị liệu và nhiều cuộc thử lâm sàng qui mô lớn đang được tiến hành - Tăng nhiệt khiến các tế bào nhạy cảm với hóa trị liệu và các cuộc thử lâm sàng sử dụng tăng thân nhiệt toàn thân đang được tiến hành nhằm đánh giá sự phối hợp thuốc - nhiệt độ trị liệu tia xạ với mục đích mở rộng các chỉ định tại chỗ của tăng nhiệt.

LIỆU PHÁP QUANG ĐỘNG HỌC

Một phương pháp mới tiếp cận việc điều trị ung thư khu trú tại một số vùng quang động học trị liệu, phối hợp việc tiếp xúc tia sáng trong lĩnh vực nhìn được với các thuốc không độc cho tế bào. Các chất hóa học hấp thụ ánh sáng như các dẫn chất hematoporphyrin được giữ lại một cách có chọn lọc trong các tế bào ung thư- Các tế bào ung thư này bị tiêu diệt khi chúng tiếp xúc với một số chiều dài sóng ánh sáng - Người ta đã ghi nhận được những đáp ứng rất tốt trên một số vật gặm nhấm và trên người có các tổn thương nông như các ung thư da hoặc các ung thư trong phế quản, khi các tế bào lúc đầu được tiếp xúc với hematoporphyrin, sau đó được tiếp xúc thông qua một ống soi với các chiều dài sóng thích hợp của chùm laser. Các thí nghiệm trên động vật gặm nhấm có cổ trướng ung thư cho thấy tiêu hoàn toàn các cổ trướng đó khi toàn bộ ổ bụng được tiếp xúc với ánh sáng. cách điều trị này tương đối không độc nhưng giới hạn của nó cũng như đối với điều trị bằng tia phóng xạ là ở chỗ các tế bào ung thư phải được tiếp xúc với ánh sáng. Diều kiện như vậy khó thực hiện với các tế bào lưu hành.

LỰA CHỌN PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ TẠI CHỖ

Việc điều trị bằng tia phóng xạ thay vì thiết bị tinh vi, có ưu điểm là bớt gây tổn thương và thể hiện các chữa bệnh tốt nhất khi nó đem lại kết quả tương tự. Việc lựa chọn này đôi khi phụ thuộc vào trình độ của ê kíp của một cơ sở nhất định. Ví dụ cách này hay cách khác cho những kết quả như nhau về sự sống thêm trong các ung thư cổ tử cung ở giai đoạn I - Trong các ung thư khu trú ở các thành đối, liệu pháp tia xạ được lựa chọn hơn phẫu thuật vì nó đem lại tỷ lệ khỏi cao hơn và tránh đụng đến các dây thanh đối. Trong các ung thư tuyến tiền liệt ở giai đoạn A và B, liệu pháp tia xạ là phương pháp tốt nhất vì đem lại tỷ lệ sống thêm như phẫu thuật nhưng lại có ít nguy cơ gây liệt dương hơn. Đối với phụ nữ có một ung thư vú dưới 4 cm, chiếu tia xạ vú và vùng nách sau khi cắt bỏ u là cách điều trị phù hợp nhất nếu liệu pháp tia xạ có đủ khả năng kỹ thuật cần thiết. Trong các ung thư ở phần dưới trực tràng, liệu pháp tia xạ đối với các tổn thương nhỏ, nông và không loét là tương đối tốt và có thể kiểm soát được khối u. Liệu pháp tia xạ trong các ung thư trực tràng rộng hơn, có thể cải thiện thời gian sống thêm khi dùng phối hợp với phẫu thuật và hóa trị liệu. Trong các ung thư dạng biểu bì ở ống hậu môn, trị liệu tia xạ và trị liệu hóa chất đã thay thế việc mở cắt bỏ vùng bụng đáy chậu và mở thông ruột kết mà vẫn cho tỷ lệ sống thêm như nhau. Tuy vậy, trong một số trường hợp, việc sử dụng một cách máy móc liệu pháp tia xạ như là một biện pháp hỗ trợ cho phẫu thuật cần được loại bỏ. Đối với các ung thư vú, liệu pháp tia xạ, sau khi cắt bỏ vú *thành ngực* và các vùng hạch theo thường quy không tăng được gì thêm kết quả cho phẫu thuật,

không cải thiện gì hơn sự kiểm soát tại chỗ khiến bệnh tình tăng một cách rõ rệt tái phát tại chỗ hiếm thấy nếu không có di căn xa và các tái phát khi xuất hiện có thể khống chế được bằng liệu pháp tia xạ hoặc liệu pháp hóa học.

Trong các ung thư buồng trứng ở giai đoạn II B (khu trú ở vùng chậu) liệu pháp tia xạ đơn độc cần được loại bỏ khi liệu pháp hóa học thường lại cần thiết người ta cũng chống chỉ định sử dụng phương pháp này để điều trị ban đầu trong các ung thư buồng trứng ở giai đoạn III (lan rộng trong bụng) trừ một số trường hợp hiếm hoi, trị liệu tia xạ thông thường trong các ung thư phế quản tỏ ra vô hiệu, mặc dù nó làm tăng khả năng kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm khi được dùng phối hợp với liệu pháp hóa học có kết quả đối với các ung thư tế bào nhỏ. Đối với các ung thư tinh hoàn, việc sử dụng chiếu xạ thông thường trước hoặc sau phẫu thuật trong các ung thư một mạc tử cung có thể không đem lại lợi ích gì thêm so với phẫu thuật đơn thuần.

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GIAI ĐOẠN SAU

HÓA TRỊ LIỆU Các kết quả quan trọng nhất qua thử nghiệm điều trị bằng hóa chất thực hiện trong những năm 1960 và kết thúc vào đầu những năm 1970 là nhằm chứng minh những khả năng chữa khỏi một số ung thư đã tiến triển. Mục đích đầu tiên và chủ yếu của các chương trình hóa trị liệu mạnh cũng giống như đối với phẫu thuật và trị liệu tia xạ trên các khối u khu trú, tức là thanh toán hoàn toàn bệnh về mặt lâm sàng (giảm hoàn toàn) - Thời gian bệnh nhân không có một dấu hiệu nào của bệnh nhân sau khi đã ngừng mọi điều trị là tiêu biểu cho tầm quan trọng của giảm số lượng các tế bào ung thư. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả điều trị tỏ ra có thể tin cậy được và việc sống thêm được tăng lên song song với tăng tỷ lệ và thời gian giảm hoàn toàn đối với các ung thư di căn khi so sánh trị liệu với nhiều hóa chất và trị liệu với một hóa chất. Các ung thư có thể được xếp tùy theo tác dụng điều trị của hóa trị liệu toàn thân. Bảng 79 - 5 thể hiện các loại ung thư trong đó qui trình thông thường hóa trị liệu có một hoạt tính cao và tương đối có hiệu quả về mặt lâm sàng - Đôi khi bệnh nhân có thể khỏi mặc dù khối u khá to. Trong phần lớn các trường hợp hiệu quả tối đa đạt được khi phối hợp nhiều thuốc. Trong bệnh Hodgkin, bệnh bạch cầu cấp trẻ em, u lympho lan tỏa tế bào to, ung thư tinh hoàn, người ta có được thời gian lui bệnh quá 15 năm sau khi ngừng điều trị. Nếu nghĩ đến khối u phải chữa những bệnh nhân đó$\left(\pm\ 10^{11}\right.$ tế bào$\left.\right)$ các kết quả như trên thật đáng lưu ý. Đoạn gẫy khúc của đường cong sống thêm, xuất hiện vào thời điểm khác nhau tùy theo từng loại bệnh. Hai năm lui bệnh hoàn toàn sau khi kết thúc điều trị là đủ để khẳng định khỏi các ung thư tăng trưởng rất nhanh như choriocarcinoma, lympho Burkitt, u lympho lan tỏa tế bào to; 4 năm hoặc hơn nữa là cần thiết trước khi đánh giá kết quả điều trị của bệnh Hodgkin, bệnh bạch cầu cấp trẻ em, ung thư tinh hoàn. Việc sử dụng rộng rãi các quy trình chữa bệnh đó đã dẫn đến việc cải thiện rõ rệt các tỷ lệ liên quan tới thời gian sống thêm phối hợp với giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong một nước của bệnh Hogkin và các u lympho khác, ung thư tinh hoàn, bệnh bạch cầu cấp trẻ em và các ung thư khác trong nhi khoa, ung thư buồng trứng và ung thư vú của phụ nữ chưa mãn kinh. Hóa trị liệu có tác dụng vừa phải nhưng cần thiết đối với các ung thư nêu trong bảng 79_6, mặc dầu nói chung, việc điều trị hỗ trợ đã thu hút được kết quả tích cực trong các ung thư phế quản tế bào nhỏ và các ung thư ở đầu và cổ điều mà, nếu các kết quả trên là đúng, có thể thay đổi rất đáng kể tiên lượng của bệnh. Các ung thư nêu trong bảng 79 -7 được coi là kháng với điều trị. Nhưng cá biệt có thể áp dụng điều trị tạm thời cho các bệnh nhân này. Tuy nhiên các công trình sử dụng SFU và levamisol trong điều trị phối hợp đã cho thấy có một tiến bộ có ý nghĩa thống kê về sống thêm 4 năm không tái phát cũng như không di ăn đối với các ung thư B2 và C. Người ta đã thấy sự phối hợp trị liệu tia xạ - SPU cải thiện tỷ lệ sống thêm của các bệnh nhân ung thư tụy tạng không mổ được. Các nghiên cứu thử trên lâm sàng với một quy mô lớn hơn đang được tiến hành để xác nhận các kết quả đó. Điều trị sinh học bao gồm interleukin 2 và các tế bào lympho hoạt hóa đã cho phép giảm được một cách có ý nghĩa các di căn đại tràng, thận, phế quản, và u hắc tố ác tính. Việc dùng các kháng thể đơn dòng đặc hiệu đã cho những kết quả tích cực ban đầu với những đáp ứng hiệu quả trên một số bệnh nhân có ung thư tụy tạng, đại trực tràng và các u hắc tố ác tính.

Bảng 79 - 5. Các bệnh chính dùng hoá trị liệu có kết quả đáng kể (nhiều).

Loại ung thư	Thuốc thường dùng	Khả năng khác
Bệnh bạch cầu lympho cấp	Cảm ứng: vincristin + prednison ± asparaginaza ± doxorubicin	Daunorubicin, cyclophosphamid cytrabin, thioguanin, vindesin *Téniposid, *mitoxantrone,* étoposid
	Dự phòng hệ thần kinh tring ương; Methotrexat Tiêm tủy sống ± trị liệu tia xạ	Dự phòng hệ thần kinh trung ương Methotrexat T.M liều cao Duy trì: Doxorubicin
	Duy trì; Đa hóa trị liệu với methotrexat +Mercaptopurin hoặc kết hợp khác	và/hoặc asparaginaza phối hợp với methotrexat Merccaptopurin
Bệnh bạch cầu thể tủy cấp	Daunorubicin + cytarabin ± thioguanin	Amasacrin, * azaci tidin, * cytarabin liều cao, * téniposid etorosid, * mitoxantron
Ung thư hậu môn	Fluro - uracil + mitomycin**	
Não ** gliôm người lớn	Methotrexat liều cao phối hợp với acid folic; carmustin hoặc lomustin	Procarbazin, doxorubicin, vincristin.
Medulloblas Tôm **	Vincristin + carmustin ± méchlorétamin ± Méthotrexat Mechloretamin + vincristin + procarbazin + prednisolon (MOPP)	
Ung thư vú **	Tamoxifene, progesterones, cyclophosphamid + methotrexat + fluorouracil ± prednison (CMF) hoặc CMFP)cyclo phosphanid + doxo rubicin ± fluoro uracil (AC - CAF)	Vincristin, vinblastin, mitomycin,mitolactol, *mitoxantrone témipoxid, *estrogen. androgen, prednison, aminoglutéthimid.

Chriocarcinoma	Methotrexat ± dactimomycin	Vinblastin, chlorambucil bleomycin, etoposid, ciplastin, 6-mercaptopurin
Rhabdomyosarcom phổi**	Vincriostin dactimomycin + cyclophosphamid (VAC) ± doxorubicin	Methotrexat, thiotepa
Sarcom Ewing**	Cyclophosphamid + doxorubicin + vincristin (CAV)	Dactimomycin
Bệnh bạch cầu tế bào lông	Interferon* desoxycloformycin*	Chlorambucil
Bệnh Hodgkin	Mechlorethamin + vincristin+ procarbazin + prednison (MOPP)	
	Doxorubicin + bleomycin + vinblastin dacarbazin (ABVD) MOPP xen kẽ ABVD.	Lomustin - carmustin etoposid, teniposid
Phổi (u tế bào nhỏ)	Cyclophosphamid + doxorubicin + vincristin (CAV); Cyclophosphamid, methotrexat lomustin (CMC)	Cyclophosphamid+doxorubicin + vincristin +etoposid CAVE)
	Etoposid + cisplastin	Procarbazin, mechlorethanin
U lympho tế bào lympho	Cyclophosphamid +	Carmustin, methotrexat,
U lympho Burkkit	Cyclophosphamid + vincristin + methotrexat	* Ifosfamid
U lympho tế bào to	Prednison +methotrexat leucovorin	Bleomycin, chlorambucil lomustin, carmustin
	Doxorubicin+ cyclophosphamid etoposid	cytarabin, etoposid, teniposid amsarcin, asparaginza
	méchloretamin vincriatin + proarbazin + prednison (pro MACE - MOPP)	methotrexat, cytarabin liều ao Ifosfamid*
	Methotrexat, doxorubicin + cyclophosphamid vincristin, prednison, bleomycin (MACOP-B)	
	Bleomyin + doxorubicin cyclophosphamid + vincristin + dexamethazon + methotrexat, và acid folic (M-BACOD).	
	Bléomycin + doxorubicin + cyclophosphamid + vincristin + prednison + procarbazin (COP BLAM)	
	Cyclophosphamid + vincristin + methotrexat -leucovorin +cytarabin (COMLA)	

U nang lympho	Quy trình thăm dò giống như đối với u lympho lan tỏa tế bào lớn hoặc như với các nang u lympho giai đoạn đầu, trị liệu đa hóa chất trong các giai đoạn sau hoặc các giai đoạn trung gian	Cyclophosphamid hoặc cholotambucil hoặc vincrstin hoặc prednison hoặc étoposid (Dùng hỗn hợp không cho kết quả cao hơn trị liệu một hóa chất) cytarabin - asparaginaza, me thotrexat interferon,* kháng thể đơn dòng *.
Bệnh nấm mycosis	Mécchloréthamin (dưới dạng thuốc mỡ, đa hóa trị liệu như đối với bệnh Hodgkin hoặc các lympho không Hodgkin	Vinblastin, méthotrexat psoralen + chiếu tia cực tím (PUVA) Interferon,* désoxyco formycin*
Buồng trứng	Melphalan (hoặc cyclophos phamid) + cisplatin ± doxorubin (CP -CAP) Cyclophóphamid + hexa methylmélamin* + doxorubicin + cisplatin (CHAP) phosphamid.	Hexamethylmélanin* fluouracil, chloram buccil, thiotépa, vincristin,* fosfamid acetat mégestrol Trong phúc mạc fluorouracil, methotrexat melphalan hoặc doxorubicin
Sarcoma** phát sinh từ xương	Doxorubicin và/hoặc Métho trexat liều cao + aciafolinic ± bleomycin ± cyclophospha mid ± dactinomycin hậu môn	Melphalan hoặc doxorubicitomy. Melphalan, mitomy. cin - cisplatin.
Sa côm ** (từ mô mềm)	Doxorubicin + cyclophos phamid	Vincristin - méthotrexat Ifosfamid*, dacarbazin.
Tinh hoàn	Cisplatin + vinblastin + bleomycin (PVB) ± etoposide với u to Bléomycin + étoposid + cisplatin (BEP)	Vinblastin + actinomycin. D + bleomycin + cyclophosphamid + cisplatin (VAB - 6) Etoposid, cyclophosphamid, methotrexat Plicamycin, actinomycin melphalan, chlorambucil.
U Wilms	Dacitinomycin + vincristin trong thể nhẹ về tổ chức học ± doxorubicin nếu có yếu tố tiên lượng xấu.	Doxorubicin, cyclophosphamid.

*Chú thích: * chỉ mới dùng trên thực nghiệm.*

*** Thuốc có hoạt tính chủ yếu khi kết hợp với cắt bỏ bằng phẫu thuật, liệu pháp tia xạ hoặc cả hai (liệu pháp kết hợp nhiều kiểu tiên phát)*

Bảng 79 - 8. Các bệnh chính trong đó hóa trị liệu có kết quả trung bình (vừa)

Loại ung thư	Thuốc thường dùng	Khả năng khác
Carcinoma thượng thận	Mitotan	Doxorubicin, aminoglutéthimine, cyclophosphamid, cisplatin
Bàng quang	Cisplatin và/hoặc Doxorubine ± methotrexat ± vinblastin nhỏ thiotépa hoặc doxorubicin	Mytomicin - fluorouracile -vinblastin, méthotrexat. Nhỏ mitomycin hoặc BCG *
Cổ tử cung	Cisplatin + bléomycin ± methotrexat Bléomycin + mitomycin +vincristin ± cisplatin	Cyclophosphamid, Vincristin - methotrexat mitomycin - Fluororuacil, Doxorubicin, Vinblastin
Bệnh bạch cầu thể lympho mạn	Chlorambucil ± prednison	Cyclophosphamid, Vincritin.
Bệnh bạch cầuthể tủy mạn		
Giai đoạn ổn định	Busulfan, hydroxyurea	Mitobronitol,* mercaptourin, pthioguanin, melphalan.
Giai đoạn cấp diễn	Daunorubicin + cytarabin +vincristin + prednin ± thioguanin	Amsacrin, *azacitidin* Vincristin.
Nội mạc tử cung	Acetat megestrol hoặc caproat hydroxyprogesterol hoặc médroxyprogesteron Doxorubicin±cyclophosphamid	Fluorouracil, tamoxifen, melphalan.
Dạ dầy	Fluorouracil + doxorubicin + mitomycin (FAM)	Cisplatin
Carcinoma Malpighi đầu và cổ	Bleomycin + Cisplatin ± méthotrexat, cisplatin + fluoro uracil	Vin blastin, cyclophosphamid, motomycin, doxorubicin
Carcinoma Tụy	Streptozocin ± fluorouracil	Cyclophosphamid, doxorubicin, dacarbazin.
Sarcoma Kaposi	Étoposid hoặc interferon*	
Cracinoma Phế quản Tế bào nhỏ	Cyclophosphamid + doxorubicin + cisplatin** Vindésin + cisplatin Vinblastin + cisplatin	Méthotrexat, étoposid lomestin, fluorouracil, Ifosfamid* Mitomycin + vinblastin Mitomyccin + vinblastin + cisplatin Fluorouracil + doxorubicin + Mitomycin (FAM)

U tủy	Melphalan (hoặc cyclo phosphamid) + prednison Melphalan + carmustin +Cyclophosphamid+prednison Dexaméthason + doxo rubicin + vincristin	Carmustin, vincristin. lomustin, doxorubicin, interferon*
U nguyên bào thần kinh	Doxorubicin + cyclo phosphamid + cisplatin + ténipoxid*	Méchloréthamin, daunorubicin,dacarbazin, vinblastin, prednison, cisplatin. ténoposid,* étoposid.
Tuyến tiền liệt	Leuprolid* ± flutamid	Diéthylstilbestrrol, estramustin, acetat. Mégestrol, fluorouracil, cyprotérone,* flutamid ± (antianchogen) méthotrexat; cccisplatin ± cyclophosphamid ± doxorobuccin.
U nguyên bào võng mạc	Doxorubicin + cyclo phosphammid,	

*Chú thích: * chỉ mới dùng trên thực nghiệm.*

*** Thuốc có hoạt tính chủ yếu khi kết hợp với cắt bỏ bằng phẫu thuật, liệu pháp tia xạ hoặc cả hai. (hóa liệu pháp tạm thời)*

Bảng 79 - 7. Các bệnh trong đó hóa trị liệu ít tác dụng.

Loại ung thư	Thuốc thường dùng	khả năng khác
Đại trực tràng	Fluorouracil, ** Floxuridin trong động mạch	Méthotrexat
Thực quản	Cisplatin + vunblastin + bléomycin	5 Fluorouracil Doxorubicin
Gan	Doxorubicin; fluoro uracil ± Méthotrexati	Fluorouracil - Flaxuridine, amsacrin,* floxuridin trong động mạch - vinblastin
U hắc tố	Dacarbazin	Dactinomycin - Carmustin, procarbazin, vinblastin, interferon*
Tụy tạng	Fluorouracil + doxoru bicin + motomycin + chiếu tia xạ **	
Thận	Không thuốc nào tốt	Vinblastin, lomustin. Interferon*

*Chú thích: * Chỉ mới dùng trên thực nghiệm.*

*** Ứng dụng lâm sàng chỉ cho những bệnh nhân có bệnh khu trú không cắt bỏ được*

Xuất xứ: Theo The Medical Letter (Feb - 15 -1985)

HÓA TRỊ LIỆU TRUYỀN LIÊN TỤC

có hai loại tiến bộ về kỹ thuật làm thức tỉnh trở lại mối quan tâm đến các phương pháp cho phép đưa thuốc hóa trị liệu đến những vị trí xâm nhập của ung thư một phía là việc cải thiện các hệ thống tiêm truyền hiện có, phía khác là độ nhậy của các phương pháp đo lường các phản ứng hoạt động của thuốc và các tế bào đích vào trung tâm diện hoạt động sinh học. Trị liệu hóa học đưa thẳng vào nội tạng, có thể cho phép hy vọng sẽ trở thành một mục trong các quy trình điều trị để đưa thuốc với nồng độ cao trong một thời gian dài. Cách tiếp cận này có thể khắc phục được các vấn đề dưới lý học của thuốc thời kỳ bán hủy ngắn và các vấn đề động học tế bào bằng cách để các tế bào ung thư tiếp xúc với những nồng độ cao có hiệu quả trong một thời gian lâu hơn hẳn thời gian của chu trình tế bào. Trong việc tiêm truyền vào gan, người ta có thể có lợi thế dùng các thuốc bị khử hoạt bằng con đường chuyển hóa bởi tế bào gan bình thường nhằm tránh nhiễm độc toàn thân. Hiện nay người ta vẫn chưa thấy được lợi ích rõ rệt của việc truyền tĩnh mạch liên tục các thuốc chống ung thư so sánh với tiêm nhanh hoặc nửa nhanh trừ trường hợp, có lẽ, tiêm truyền tĩnh mạch liên tục bromodésoxyuridin hoặc iododesoxyuridin phối hợp với trị liệu tia xạ trong chữa các gliom (u thần kinh đệm)- Ngày nay người ta nghiên cứu lại kỹ thuật tiêm truyền vào động mạch đối với các di căn ung thư đại tràng giới hạn ở gan. Trong lúc các kết quả gợi ý có một số tiến bộ căn cứ vào tỷ lệ đáp ứng thì số sống thêm không thay đổi và phần lớn các nghiên cứu không được kiểm tra đầy đủ để có thể kiến nghị cách điều trị này, thay cho cách điều trị toàn thể ngoại trừ một số điều kiện thăm dò. Việc phối hợp 5 - florodesoxyuridin tiêm truyền với trị liệu tia xạ có lẽ, đối với các tổn thương ở gan, đem lại một số tiến bộ sống thêm - Hiện nay đang thử chuyển lưu trở lại dòng máu không cung cấp tới phần gan bình thường mà tới các di căn gan bằng cách sử dụng các chất u bằng cách sử dụng các chất tạm thời trong hệ mạch máu của u bằng cách tiêm các hạt amidon sau đó tiêu hủy chúng bằng amylaza. Còn cần nghiên cứu việc phối hợp tiêm truyền với cắt bỏ các phần di căn gan nhằm tập trung mọi cố gắng vào phần ung thư tối thiểu còn sót lại trị liệu ung thư buồng trứng sử dụng các kỹ thuật thẩm phân màng bụng cũng có phần hứa hẹn và dựa trên sự thanh lọc nhanh chóng nhiều thuốc chống ung thư và sự khuyếch tán chậm ở ngoài ổ phúc mạc các phân tử lớn không tan trong mỡ. Việc áp dụng cũng vẫn còn trong phạm vi thực nghiệm cho các giai đoạn sớm.

Dùng các cách tiêm truyền trong các buồng có thể đưa vào với vách ngăn gắn kín bằng silicon và các ống thông tĩnh mạch trung tâm có đường hầm đã làm giảm nguy cơ nhiễm trùng. Trong quá trình tiến hành tiêm truyền, việc thoát ra ngoài huyết quản của một số thuốc ở chỗ chọc kim như đối với adriamycin vẫn còn là một vấn đề tồn tại. Những bơm truyền, mang theo người được, đã sản xuất. Bơm Infusaid, hoàn toàn được đưa vào, hoạt động nhờ một nguồn năng lượng ở trong với fluorocacbon là một phương tiện có hiệu quả trong việc đánh giá hóa trị liệu đối với một cơ quan đích - Các đường tiếp cận đưa vào được và các hệ thống tiêm truyền cho phép có một hình thức mềm dẻo hơn trong quy trình thực nghiệm, tạo một điều kiện thoải mái hơn cho bệnh nhân.

PHẪU THUẬT VÀ TRỊ LIỆU TIA XẠ SỬ DỤNG NHƯ MỘT PHƯƠNG PHÁP HỖ TRỢ TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC UNG THƯ NẶNG

Phẫu thuật và liệu pháp tia xạ mặc dầu được coi như là phương pháp điều trị các ung thư mới, khu trú, tiên phát song là một vai trò ngày càng lớn trong điều trị các ung thư đã tiến triển nhằm mục đích hoặc điều trị khỏi hoặc điều trị tạm thời. Các di căn lên não bề ngoài có vẻ đơn độc nhưng cần được loại bỏ bằng phẫu thuật khi có thể được, nhất là đối với người trẻ vì nếu không dùng cách điều trị này sẽ có khả năng gây chết với tỷ lệ rất cao trong thời gian ngắn và một sự khống chế tại chỗ đôi khi có thể thực hiện được về lâu dài - Các di căn phổi của các sarcoma khác nhau có thể được cắt bỏ cả trong trường hợp có các hột nhiều và một tỷ lệ sống thêm dài hơn là điều có thể đạt được. Điều này đã được kiểm nghiệm đặc biệt trên những bệnh nhân trước khi phẫu thuậat đã có một thời gian nhân đôi dài. Việc cắt bỏ các di căn phổi là một động tác quan trọng trong trường hợp các ung thư tinh hoàn do tính không thuần nhất về mặt tổ chức học của các ung thư này và do khả năng một di căn có thể xuất phát từ sự phát triển một dòng thuốc týp tổ chức học kháng với các thuốc đã dùng. Việc cắt bỏ các ổ di căn gan bề ngoài có vẻ khu trú

của các ung thư đại tràng đã dẫn đến một tỷ lệ sống thêm lâu dài không có tái phát hoặc di căn ở 25% bệnh nhân. Các kết quả đó, đi đôi với các dữ kiện mới về hóa sinh của các ổ di căn, khiến phải xét lại thái độ bi quan, phổ biến trước kia đối với các bệnh nhân có tái phát ung thư. Truy nhiên chưa cho thấy được trừ trong ung thư buồng trứng, trong khi bệnh đã lan rộng, rằng phẫu thuật làm nhỏ khối u trước khi dùng hóa trị liệu, đã có hiệu quả như mong muốn. Các kết quả của một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đã cho thấy, trong các ung thư của tinh hoàn tiến triển tại chỗ rằng phẫu thuật thu hẹp không cải thiện gì hơn kết quả cuối cùng của hóa trị liệu. Người ta hay yêu cầu phẫu thuật viên mổ tạm thời các bệnh nhân không còn phương thức điều trị não khác nữa. Các nguy cơ phẫu thuật thường lớn và hy vọng điều trị có kết quả là mong manh về phía ngoại khoa. Tuy nhiên, những lý do đem lại một tình trạng dễ chịu hơn cho người bệnh khả năng có thể trở về nhà trong những tháng cuối cùng của bệnh có thể biện hộ cho sự cần thiết của loại can thiệp này. Ví dụ, phẫu thuật tạm thời có thể đặt ra khi có tắc ruột do một ung thư buồng trứng hoặc tụy tạng, xuất huyết tiêu hóa , dẫn lưu nước giải hoặc giảm đau nhờ phẫu thuật thần kinh. Người thầy thuốc điều trị thường có thẩm quyền nhất trong việc quyết định có can thiệp hay không.

Đối với ung thư rất nhậy cảm với tia xạ có tể sử dụng liệu pháp chiếu xạ để giải quyết các ổ đầu tiên bị xâm lấn trong các ung thư di căn đã tiến triển lâu để tạo điều kiện cho sự chữa bệnh bằng thuốc như, ví dụ đối với một số loại u lympho trong các bệnh đã lan rộng vào lúc chẩn đoán, như các bệnh bạch cầu hoặc các ung thư phế quản tế bào nhỏ thì liệu pháp tia xạ dự phòng đối với não và màng não trước khi bị tổn thương đã tỏ ra có hiệu quả để điều trị phối hợp với hóa trị liệu và đã nâng cao tỷ lệ sống thêm được dài hơn không có dấu hiệu của bệnh. Diều trị bằng tia xạ tạm thời đã có nhiều ứng dụng trên các bệnh nhân có di căn. Trong các trường hợp cấp cứu nó có thể đem lại kết quả làm giảm nhanh chèn ép trung thất trên, phối hợp với hóa trị liệu hoặc bỏ được tình trạng tắc niệu quản do một ung thư đã kháng với hóa chất của một u lympho hoặc một ung thư tinh hoàn. Nó có thể làm giảm đau ở xương và tránh được gẫy xương bằng cách chữa dự phòng các tổn thương của xương chịu sức nặng cơ thể - Trong những trường hợp đó, điều trị cơ bản thường là hóa trị và khối u được chiếu xạ phải được khu trú ở mức cần thiết để kiểm soát tổn thương gây bệnh. Đối với các tổn thương ở xương làm tiêu xương chịu sức nặng của cơ thể thì điều trị tốt nhất là cố định bằng ngoại khoa dự phòng sau đó chiếu tia xạ, nếu tổn thương vượt quá 2,5 cm đường kính và nhất là khi vỏ xương đã bị tổn thương - Chiếu xạ vùng não và tuỷ sống là những ví dụ điều trị tạm thời cần thiết; Áp dụng sớm và đúng quy cách, có thể tránh được các biến chứng thần kinh nguy hiểm làm cho bệnh nhân tàn phế trong những tháng cuối đời.

ĐIỀU TRỊ ĐA NGÀNH NGAY TỪ ĐẦU (ĐIỀU TRỊ TẠM THỜI)

Giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong phạm vi cả nước do ung thư phủ tạng chỉ có thể thực hiện được sau khi đã đặt một chương trình điều trị toàn thân, tiến hành một cách có hiệu quả trong giai đoạn quanh phẫu thuật ở nhiều bệnh nhân sẽ tái phát nếu chỉ được điều trị ngoại khoa tia xạ không thôi - Các phương pháp điều trị nhiều chuyên khoa đã bắt đầu bằng phối hợp phẫu thuật chuẩn và/hoặc trị liệu bằng tia xạ với điều trị toàn thân mới được phát triển và áp dụng không thay đổi về phối hợp. Cách tiếp cận này tuy có hiệu quả trong nhiều trường hợp song không phải là không độc. Việc tiếp cận này không những cải thiện thời gian sống thêm mà còn thay đổi được các phương pháp và các trở ngại của kiểm soát tại chỗ trong một số có ý nghĩa các ung thư. Kết quả là đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân đã có di căn quan sát được có thể khỏi với cách điều trị toàn thân trong carcinoma tế bào đệm. hóa trị liệu đã thay thế việc cắt bỏ tử cung; trong bệnh Hodgkin một mình hóa trị liệu đã trở thành cách điều trị tốt nhất ở giai đoạn III hoặc phối hợp với trị liệu tia xạ trong giai đoạn II. Trong nhi khoa, 60% các khối u Wilims với tổ chức học thuận lợi, phẫu thuật và phối hợp hai thuốc đã thay thế phẫu thuật, trị liệu tia xạ và phối hợp ba thuốc (bao gồm doxorubicin) tránh cho trẻ em sự chậm phát triển do trị liệu tia xạ và độc với tim của doxorubicin; Đối với các u lympho lan tỏa tế bào to, người ta đã thấy hóa trị liệu cũng đủ tác dụng để thay thế trị liệu tia xạ trong việc chữa bệnh giai đoạn II và một số thuộc giai đoạn I. Trong các ung thư tinh hoàn không có u tinh, hóa trị liệu - có sử dụng các chất đánh dấu sinh học nhậy - đã trở nên cách điều trị ban đầu sau khi cắt bỏ tinh hoàn.

Trong các ung thư phế quản tế bào nhỏ. Việc sử dụng đồng thời trị liệu hóa học và trị liệu tia xạ đã cho phép thu được kết quả tốt trong việc khống chế tại chỗ và kéo dài thời gian sống thêm. Đối với các ung thư chưa có cách điều trị khỏi các di căn quan sát được bằng cách phối hợp này, nhưng đã có tác dụng lâm sàng đáng kể với các vi di căn thì việc thay đổi các phương pháp kiểm soát tại chỗ, trong một số trường hợp đã biểu hiện bằng cải thiện tỷ lệ sống thêm. Đối với ung thư vú, với khối u dưới 4 cm, cắt bỏ khối u và sự kiểm soát tại chỗ tương đương. Việc bổ sung hóa trị liệu đã làm tăng thời gian sống thêm và giảm tử vong đối với những bệnh nhân đã có di căn hạch. Về các sarcoma chi, người ta cũng ghi nhận sự tăng thời gian sống thêm bằng cách phối hợp phẫu thuật bảo tồn với điều trị bằng tia xạ đồng thời với đa hóa trị liệu. Đối với các ung thư trực tràng hậu môn người ta đã đạt được sự kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ sống thêm tương đương không cần phải mở thông ruột kết bằng cách sử dụng đồng thời xạ trị liệu và hóa trị liệu.

Bốn yếu tố quan trọng để phát triển quy trình hóa trị liệu sau hoặc quanh phẫu thuật: 1) Xác định các nhóm bệnh nhân mặc dù đã phẫu thuật hoặc chữa bằng tia xạ tối ưu khối u tiên phát, vẫn có một nguy cơ lớn tái phát và tử vong (như các loại ung thư vú giai đoạn II, các ung thư đại tràng Dukc C); 2) đã có một cách điều trị toàn thân có hiệu quả rõ rệt; 3) So sánh giữa khả năng kết quả tốt của cách điều trị với các nguy cơ trước mắt và lâu dài của hóa trị liệu dự định dùng, với ý thức là có một phần các bệnh nhân điều trị bằng hóa chất sẽ không có tái phát ung thư; 4) và cuối cùng, một quy trình nghiên cứu chặt chẽ. Vì không thể đánh giá đáp ứng với điều trị khi không có khối u có thể đo được trong các nghiên cứu về điều trị phối hợp nên nghiên cứu chỉ có thể được chấp nhận khi thử điều trị có kiểm soát so sánh nhóm điều trị với một nhóm chứng không điều trị hoặc nếu nguy cơ tái phát lớn trong một thời gian ngắn, nhóm chứng không cần thiết. Trong trường hợp sau, các nhân chứng "tổ chức học" tạm thời có thể đủ. Một ví dụ về nghiên cứu cần một nhóm kiểm tra là các u hắc tố ở giai đoạn II (T1 N1 Mo). Giới vị trí của khối u, mức độ xâm lấn của u nguyên phát và mức độ lan vào hệ bạch mạch không những chỉ làm tăng thêm nguy cơ mà thời hạn của các tái phát có thể còn kéo dài từ vài tháng đến vài năm.

Vấn đề khó khăn nhất phải giải quyết là đánh giá mức độ hiệu quả của điều trị toàn thân ở các bệnh nhân đã có di căn trước khi công nhận việc sử dụng trong điều kiện phối hợp. Các nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy có sự khác biệt dưới 10% về khối lượng u ở những bệnh nhân được dùng hóa trị liệu là đã có thể được coi là không có giá trị về mặt sinh học. hiện nay người ta chỉ công nhận tỷ lệ đáp ứng ít nhất 20 % đối với một thuốc duy nhất hoặc một hóa trị liệu chống phân bào hoặc sinh học hoặc sự phối hợp của hai thứ để chấp nhận vào một quy trình hóa trị liệu sau phẫu thuật. Việc đề xuất một quy trình hóa trị liệu dựa trên những cơ sở chắc chắn hơn nhiều nếu cho thấy một bộ phận bệnh nhân có những đáp ứng hoàn toàn chứ không phải một phần. cũng còn một điều trị chưa chắc chắn về một số thuốc. Trong lúc chúng có vẻ không có hiệu quả đối với các ung thư đã tiến triển lâu, chúng lại có vẻ có tiềm năng hiệu quả trên một số ít tế bào có mặt ở giai đoạn sau phẫu thuật ở đó nhiều dòng tế bào kháng lại với thuốc lại có lẽ tồn tại, với số lượng ít hơn, với một độ nhậy cảm khác nhau với thuốc - Thứ tự để kê hóa trị liệu và xạ trị liệu có thay đổi tùy theo các vị trí, xạ trị liệu có thể dùng trước, trong và sau hóa trị liệu. Phương pháp mẫu phối hợp hóa trị liệu và xạ trị liệu. Trước kia là dùng trước tiên xạ trị liệu sau mới là hóa trị liệu. Nhiều thử nghiệm hiện nay đang được tiến hành, thăm dò giá trị của các loại hình phối hợp đã được mô tả ở trên - Yếu tố quan trọng nhất trong cách điều trị này là giới hạn của sự dung nạp của các tổ chức lành đối với xạ trị liệu hơn là các khả năng kiểm soát u và xác định tính chất bổ xung, đồng vận hay ức chế của các loại phối hợp xạ trị liệu - hóa trị liệu. Dã rõ ràng là sử dụng đồng thời hóa trị liệu và xạ trị liệu cho những kết quả tốt nhất như ví dụ các u não các ung thư vú, các sacroma tổ chức mềm các ung thư ống hậu môn, các u trong nhi khoa, các lympho mà các nhận xét đó đều phù hợp với giả thuyết của Goldie Coldmam tiên đoán rằng phối hợp hóa trị liệu xạ trị liệu, hoặc dưới dạng xen kẽ hoặc dưới dạng đồng thời có thể làm tăng việc diệt các dòng tế bào kháng trong đa số các ung thư. Mặc dầu độc tính của các kiểu phối hợp đó có vẻ cao hơn, hình như có thể giảm độc tính đó bằng cách giảm liều hoặc chia nhỏ liều.

CÁC BIẾN CHỨNG CỦA ĐIỀU TRỊ

Mỗi một tác dụng phụ đều phải đặt trên bàn cân so với lợi ích mong đợi với việc điều trị. Cần thông tin cho bệnh nhân biết các nguy cơ có thể gặp trong việc điều trị hoặc không điều trị - Khi có thể chữa khỏi một bệnh bằng hóa trị liệu ít khi triệu chứng

buồn nôn, nôn, rụng tóc tạm thời lại được coi là nặng để phải ngừng thuốc hoặc giảm liều - Nhiều phương pháp điều trị đã gây ung thư ở mức độ khác nhau. Cơ hội để thẩm tra tính sác thực của nguy cơ đó chỉ xuất hiện sau khi đã đạt được trên những bệnh nhân ung thư di căn, mức lui bệnh hoàn toàn trong thời gian dù theo dõi và cho phép một thời gian quan sát tương đối lâu - người ta biết rằng xạ trị liệu có tác dụng gây ung thư nhưng nguy cơ này, khi phương pháp được sử dụng đơn độc , là tương đối thấp ở khối u được chiếu xạ . Tuy nhiên, hình như sự phối hợp hóa trị liệu và xạ trị liệu có thể làm tăng lên nguy cơ gây ung thư thứ hai, ví dụ như bệnh bạch cầu thể tủy cấp hoặc ung thư tại khối chịu tia xạ. Điều này đã được nhận thấy trên các bệnh nhân mắc bệnh Hodgkin đã có thời gian lưu bệnh dài và được điều trị bằng MOPP vừa bằng xạ trị liệu rộng. Trong một công trình đã được thông báo , ước lượng có khoảng từ 5 đến 10 % bệnh nhân đã được điều trị bằng hai phương pháp phối hợp đó có thể bị bệnh bạch cầu cấp thể tủy bào trong vòng 10 năm sau khi điều trị. Những bệnh nhân sống được lâu sau khi đã được điều trị vì một khối u Wilms thường cũng có những tác dụng thứ phát ác tính. Người ta còn nghi là việc tiếp xúc lâu với các chất alkylant có thể kèm theo, trên những bệnh nhân có tủy xương bình thường, một loạn sản chậm của tủy và điều này có thể chuyển thành một bệnh bạch cầu tủy bào cấp. Những nguy cơ tiềm năng đó cần được lưu ý tới nhất là tiềm năng đó cần được lưu ý tới nhất là trong các quy trình điều trị bổ trợ, mặc dầu trong nhiều lô, nguy cơ bị bệnh bạch cầu ở những bệnh nhân điều trị bằng hóa chất vì một ung thư vú được lượng ước khoảng dới 0,5 %, kết quả tốt đạt được rõ ràng lớn hơn các nguy cơ.

Thầy thuốc cần biết sử dụng nạp của các tổ chức lành đối với tia xạ cũng như các hậu quả cấp tính và chậm - Các phản ứng cấp tính đối với tia xạ bao gồm trong phần lớn trường hợp các tổ chức có đổi mới tế bào nhanh: da, niêm mạc miệng hầu, ruột non, trực tràng, niêm mạc bàng quang và âm đạo. trong hoặc gần cuối đợt trị - chiếu xạ có thể xuất hiện các phản ứng cấp tính (sút cân phản, ứng da, buồn nôn và nôn, giảm tế bào toàn bộ) thường là có thể hết. Một số phản ứng khác như viêm phổi do xạ, có thể chỉ xuất hiện nhiều tuần lễ có khi nhiều tháng sau khi điều trị và biến mất. Các hậu quả trên tổ chức đổi mới được nhanh, phụ thuộc vào sự cân bằng giữa sinh sản và chết của tế bào và như vậy chịu ảnh hưởng của thời gian chia cho sự tái lập lại quần thể. các hậu quả đó cũng phụ thuộc vào số lượng tế bào bị diệt theo phân số - Vì thế, liều lượng theo phân số là một biến thiên quan trọng - Người thực hiện điều trị bằng tia xạ khi thấy một phản ứng ở các niêm mạc mồm biết rằng một sự giảm liều theo phân số hoặc ngừng ngắn điều trị, có thể dẫn đến việc giải quyết nhanh chóng vấn đề trong phạm vi các thay đổi đó cho phép sự tái lấp các tổ chức lành. Những hậu quả lâu dài của trị liệu tia xạ biểu hiện nhhững giới hạn của liều lượng thường tăng lên với thời gian và thường không hồi phục lại được. Bao gồm hoại tử, xơ hóa, lỗ dò, loét không liền sẹo được và tổn thương các cơ quan đặc hiệu dẫn đến ví dụ việc cắt đứt tùy theo độ nhạy cảm của chúng với tia xạ- Nguy cơ biến chứng tăng lên cùng với liều và xuất hiện, khi sử dụng các nguồn năng lượng cao với các phân số thông thường, có liều lượng lớn hơn 15 Gy cung cấp cho hai phổi, 24 Gy cho hai thận; 30 Gy cho gan; 35 Gy cho tim; 40 Gy cho tủy sống, 55 Gy cho ruột; 60 Gy cho não và 75 G cho xương. Mặc dù các cơ chế chịu trách nhiệm về độc tính chậm chưa được biết, hình như không phải chúng phụ thuộc đầu tiên vào độ nhanh của tăng sinh tổ chức. Về mặt lâm sàng, hình như hậu quả chậm lệ thuộc phần lớn vào tổng liều chiếu xạ và liều lượng theo phân số - Các hậu quả cấp tính hay chậm không có thể có quan hệ qua lại nếu chúng không tác động trên cùng một tổ chức lành, bị chiếu xạ vào cùng một thể tích với cùng một phân chia và theo cùng một kỹ thuật. Nếu một trong những thông số điều trị thay đổi có thể có sự phân ly giữa các phản ứng cấp và các phản ứng dự kiến chậm - Không nên dùng các phản ứng cấp tính đó để theo dõi vì có thể gây nhầm lẫn. Có rất nhiều dẫn chứng trong điều trị bằng tia xạ có liều toàn thể tăng, liều theo phân số tăng hoặc giữ hằng định nhưng có thời gian chiếu xạ kéo dài để làm giảm các phản ứng cấp tính. những thay đổi như vậy đã dẫm đến một tỷ lệ không thể chấp nhận được về các biến chứng chậm.

Có hai giả thuyết giải thích các cơ chế xuất hiện tác dụng chậm. Thuyết thứ nhất cho các tác dụng chậm đó là do các tổn thương ở mạch máu của tổ chức liên kết hoặc theo một giả thuyết khác hơi khác, do các tổn thương vào các tế bào nội mô và gây ra các tác dụng chậm. Thuyết thứ hai cho rằng các tác dụng cấp hay chậm, liên quan đến trị liệu bằng tia xạ, hay trị liệu bằng hóa chất đều do sự mất đi của các tổ chức có khả năng tự đổi mới. Các tác dụng cấp tính phụ thuộc vào sự thăng bằng giữa cái chết của tế bào và sự tăng sinh bù trừ, các khoang tăng sinh và các tế bào gốc. Để cho các tác dụng chậm

đó xuất hiện, cần điều kiện các tế bào gốc có một khả năng tăng sinh hạn chế. Sự bù trừ tử vong tế bào cao và liên tiếp có thể làm giảm khả năng đó dẫn đến suy tổ chức có thể xảy ra.

Vô sinh hồi phục hay không hồi phục được có thể gặp ở cả hai giới sau hóa trị liệu hoặc xạ trị liệu - Mọi thuốc chống ung thư có thể cũng gây quái thai. Không bao giờ cho rằng hóa trị liệu hoặc xạ trị liệu bản thân nó là một biện pháp đủ để kiểm soát sinh đẻ - Mọi bệnh nhân ở tuổi còn có thể có con được đều phải được báo trước về nguy cơ của điều trị và hướng dẫn việc tránh thai - Khi có thai trong lúc đang điều trị bằng hóa chất hay tia xạ, cần khuyên nạo thai nếu mới có mang dưới ba tháng vì nguy cơ sinh quái thai khá lớn, mặc dù có nhiều công bố cho hay các con có thể bình thường khi mẹ phải chữa bằng thuốc hóa học trong ba tháng đầu của thời kỳ có mang - Khi một người phụ nữ có mang bị ung thư, cố gắng lùi việc điều trị cho đến khi đẻ, và có thể cho đẻ sớm - Không có nguy cơ ngay khi phải chỉ định dùng hóa trị liệu và ba tháng cuối nhưng những hậu quả lâu dài trên thai chưa được biết và tốt hơn là tránh điều trị trừ các trường hợp cấp cứu.

DINH DƯỠNG VÀ UNG THƯ

Suy kiệt do ung thư, giai đoạn cuối cùng của suy dinh dưỡng thường là biểu hiện rõ nhất của suy sụp cơ thể, trong tiến triển của bệnh. Thông thường, đó là do chán ăn kèm theo rối loạn vị giác hoặc do sợ mắc phải đối với một vài thức ăn nhất là đối với thịt. Tuy nhiên sụt cân ở một số bệnh nhân, vượt quá rất nhiều sự hao hụt về số lượng và chất lượng các calo ăn vào. Thêm vào sự mất đi của tổ chức mỡ và các sự trữ protein, có thể thấy trên những bệnh nhân này một tình trạng kháng insulin với một dung nạp bất thường glucoza - Đã chứng minh được rằng các u ác tính có thể là nguyên nhân của tăng tân tạo glycogen ở gan và thận thứ phát sau sự khởi động lại hoạt động của chu trình Cori, cũng như việc tiêu thụ quá mức các acid béo như các chất đốt chuyển hóa có thể về mặt lý thuyết, góp phần làm mất đi rõ rệt năng lượng của các tổ chức bình thường . Tăng ăn uống bằng dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tiêm truyền sử dụng các dung dịch cơ bản là glucoza 50 %, hỗn hợp acid amin chủ yếu và vitamin, cung cấp khoảng 3000 calo/24giờ, giúp cho việc khôi phục lại tình trạng dinh dưỡng của các bệnh nhân có ung thư đã được mổ hoặc dùng hóa chất và/hoặc tia xạ - Dinh dưỡng bằng ống thông vào tĩnh mạch chủ trên có thể được chỉ định trong trường hợp đau khi nuốt hoặc tắc ruột - Khi có thể được, tăng ăn uống bằng được miệng tốt hơn, hiệu quả hơn. Đối với những bệnh nhân đã mất đến 5kg hoặc hơn trong lượng cơ thể, có thể bằng dinh dưỡng bù lại được qua đường tiêm 3 kg trong 24 ngày trung bình, mặc dầu vẫn đang điều trị bằng hóa chất hay tia xạ đồng thời: không có căn cứ nào để nghĩ rằng việc nuôi dưỡng qua đường tiêm truyền hoàn toàn tạo điều kiện cho ung thư phát triển. Những bệnh nhân mất ứng khôi phục lại được tính tăng mẫn cảm chậm của chúng và điều trị đó cho phép nghĩ rằng mất ứng có thể trong nhiều trường hợp là một rối loạn chuyển hóa miễn dịch. Các nhiễm trùng huyết do đặt ống thông xuất hiện trong 2 % trường hợp - Hôn mê không keton do tăng áp lực thẩm thấu có thể tránh được bằng cách tăng dần nồng độ glucoza.

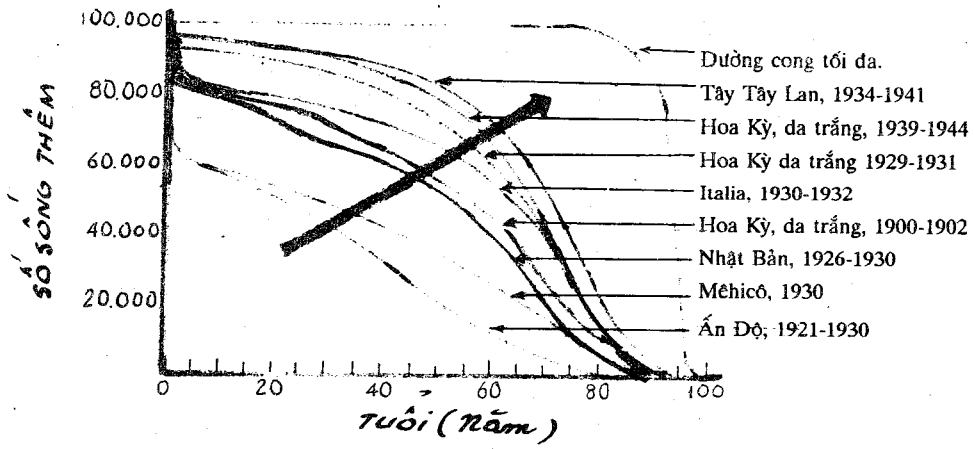
TĂNG ACID URIC MÁU VÀ CÁC HẬU QUẢ KHÁC CỦA TIÊU NHANH TẾ BÀO

Tăng acid uric máu thường gặp ở những người bệnh bạch cầu cấp đối với các u ác tính khác. Mức tăng aiduri trong huyết thanh là do tăng hình thành và phá hủy các tế bào ung thư, giải phóng nucleoprotéin. Hóa trị liệu và xạ trị liệu có thể góp phần vào việc làm tăng acid uric máu và bài tiết chủ động do thận và mức hòa tan là tối đa ở nước tiểu kiềm - Nếu nồng độ vượt quá độ hòa tan, acid uric kết quả trong các ống thận làm tắc, dẫn đến giảm lọc cầu thận và có khi đến vô niệu. Allopurinol ức chế sự hình thành acid uric từ xanthin và hypoxanthin - Việc cho dự phòng thuốc này trước khi điều trị cho phép tránh bệnh thận do urat ở các bệnh nhân có khối u lớn vì sẽ giải phóng rất nhiều acid uric - Để tránh bệnh thận đó, cần đảm bảo đái nhiều bằng cách tăng dịch kiềm giữ PH niệu dưới 7. Bệnh gut thứ phát sau các hiện tượng trên, ít gặp, trừ trong đa hồng cầu thực - tăng tạo lactat ở các khối u ít được oxy hóa có thể dẫn đến toan lactic như đã được công bố đối với bệnh bạch cầu và u lympho Burkitt.Toan lactic có thể biến đi bằng hóa trị liệu độc tế bào đối với khối u - trong các điều kiện đó, có thể thấy hình thành số lượng lớn déshychogénaza lactic. Hóa trị liệu mạnh, đối với các ung thư rất nhậy cảm với hóa chất dẫn đến tiêu tế bào rất nhanh giải phóng phosphát nội tế bào và kali, do đó có thể dẫn đến tăng kali máu, hạ calci máu và ngay cả độc với tim gây tử vong.

80. SINH HỌC CỦA SỰ HÓA GIÀ

Hoá già bao giờ cũng là một hiện tượng khiến cho người đặc biệt quan tâm, một phần có lẽ vì cho đến một thời gian gần đây thôi, cũng chỉ có một bộ phận nhỏ dân số đạt được tuổi thọ cao. Ngay như khái niệm về hưu cũng chưa có cho đến cuối thế kỷ thứ XIX - Tuy nhiên đã có nhiều nhân tố khiến con người ngày càng chú ý hơn đến sự hóa già và những hậu quả xã hội cũng như khoa học, do hiện tượng đó đặt ra - những nhân tố đó có thể dễ hình dung ra khi so sánh các đường cong tuổi thọ ở các nước đang phát triển và các nước công nghiệp (hình 80 - 1) .

Hình 80 - 1. Thay đổi của các đường cong sống thêm tại các nước khác nhau sự phát triển kinh tế xã hội- Mũi tên chỉ những biến động kèm theo sự phát triển(trích của L - Hayflick - N. Engl - J. Med. 295, 1302, 1976)



Các đường cong đó cho thấy tỷ lệ sinh và chết ở trẻ em cao đặc biệt ở các nước đang phát triển, ngược hẳn với các nước công nghiệp, ở đó các tỷ lệ nói trên đều rất thấp - Sự phát triển kinh tế - xã hội đã góp phần cải thiện điều kiện dinh dưỡng nhà ở giáo dục, vệ sinh cá nhân và tổng cộng có lẽ cả việc hạ tỷ lệ sinh đẻ nữa. Tình hình đó làm tăng tuổi thọ trung bình, tăng hy vọng sống lúc mới sinh. Tuy nhiên sau khi đã đạt được độ trưởng thành, việc nâng cao được thêm tuổi thọ không thấy rất rõ rệt. Hiện tượng này có thể dễ nhận thấy khi quan sát tuổi cao tối đa đạt được cũng chỉ có đường cong cắt ngang hoành độ ở điểm gần giống nhau giữa các cư dân có đời sống xã hội kinh tế khác nhau. Chưa có trường hợp sống quá 120 tuổi được xác minh một cách đích thực.

Vì vậy sự biến đổi ghi nhận được trong thời đại hiện nay chưa hẳn là việc nâng được giới hạn trên của hy vọng sống mà chủ yếu mới là gia tăng được số lượng người - tuyệt đối hay tương đối - đến gần giới hạn đó. Hiện tượng này là kết quả của việc lấp dần cái hố ngăn cách sự *hóa già nguyên phát* do các qui luật di truyền bất biến chi phối và sự *hóa già*

thứ phát do nhiều yếu tố cá thể, xã hội và môi trường tác động. Khi có một môi trường lớn người đạt tới tuổi thọ cao thì sự hóa già sẽ ảnh hưởng đến xã hội. Ở Hoa kỳ đang có biến động trong phân bố các cư dân do tuổi thọ trung bình cao hơn trước. Trong khoảng của thế kỷ tới, có thể đạt được trạng thái cân đối trong đó một phần tư cư dân có tuổi từ 1 đến 9 và một phần tư nữa có tuổi 55 trở lên. Các cơ sở xã hội và y tế phục vụ người có tuổi sẽ bị quá tải nếu không có những biện pháp hữu hiệu để áp ứng nhu cầu của nnguời có tuổi ngày càng đông (hình 81-1)

SỰ HÓA GIÀ Ở MỨC TẾ BÀO

Nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học về tuổi già nhìn chung có phần chậm hơn so với nghiên cứu về sự hóa già của tế bào có những khó khăn nhất định trong việc phân biệt đâu là hậu quả của sự hóa già và đâu là hậu quả của bệnh tật kèm theo tuổi già - Chỉ khi hóa già xảy ra trên đơn vị giản đơn nhất, nghĩa là tế bào thì sự hóa già mới có thể nghiên cứu của độc lập với các bệnh kèm theo. Ngay cả ở mức này, những hiểu biết về sự hóa già cũng còn chưa đầy đủ, bởi vậy mới có nhiều giả thuyết khác nhau về sự hóa già. Các công trình nghiên cứu trong lĩnh vực này rất phong phú và phát triển rất mạnh kể từ khi người ta phát hiện thấy tiềm năng sinh sản của các nguyên bào sợi chỉ giới hạn trong khoảng 50 lần nhân đôi, trong những điều kiện tối ưu (hiện tượng Hayflick). Giới hạn này là một thuộc tính nội tại của nguyên bào sợi, không phụ thuộc môi trường. số lần nhân đôi kết thúc tương đối cố định cũng là một đặc điểm của tiềm năng nhân lên của một số tế bào khác như tế bào cơ trơn của các động mạch. Số lần nhân lên thực tế in - vitro của một nguyên bào sợi tỷ lệ nghịch với tuổi của vật cho và hiện tượng này lại củng cố giả thuyết cho rằng các nghiên cứu trên tế bào có thể phản ảnh sự hóa già in - vivo - Không những thế, những nguyên bào sợi của vật chỏ, khi có hội chứng Werner trong đó khuyết tật gen độc nhất làm tăng tốc độ lão hóa rõ rệt, đều có một tiềm năng nhân đôi giảm đi so với các tế bào chứng cùng tuổi.

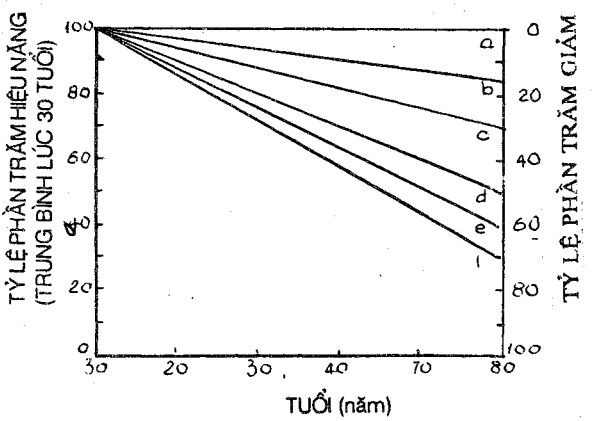
Căn cứ vào những kết quả đạt được qua môi trường cấy tế bào, nhiều giả thuyết đã được đưa ra nhằm giải thích sự hóa già là do hao tổn ở tầm vốn gen. Thuyết đột biến của Szilard cho rằng vì các đột biến ADN tích tụ trong các tế bào thân nên dẫn đến sự mất hoạt động của các thể nhiễm sắc và cái chết của tế bào. Một số thuyết khác cho sự hóa già là kết quả của những sai lầm tích lũy trong sự tạo thành ARN hoặc cho rằng những sai lầm ngày cách nhiều trong việc tổng hợp các protein, dẫn đến một "sai lầm có tính chất thảm họa" (thuyết này ngày nay đã bị bác bỏ vì thiếu những bằng chứng về những sai lầm như thế trong các tế bào hóa già). Một số đột biến tương tự cũng được nêu lên để giải thích sự gia tăng của hiện tượng tự miễn dịch song song với tuổi tác. Tuy nhiên, hậu quả của những đột biến đó không phải luôn luôn được quan sát thấy. Thật vậy, khả năng sửa chữa lại ADN trong các nguyên bào sợi và tổng số các trình tự trong ADN dự trữ hoặc bổ sung đều có liên quan đến tuổi thọ của một số loài. Cuối cùng, sự tích lũy các gốc tự do xảy ra trong quá trình hóa già (kết quả của độ men giảm hoạt superoxyd dismutaza) có thể làm giảm sức chống đỡ với các tổn thương dù ở trong hay ngoài tế bào.

Các giả thuyết liên quan đến sự hóa già "nội tại" chưa được hoàn toàn thừa nhận vì chỉ đựa vào các hiện tượng in - vitro mà các hiện tượng này khác rất xa quá trình lão hóa của toàn bộ cơ thể. Không những thế, các giả thuyết đó không lý giải được những sự khác biệt rất lớn trong khả năng nhân đôi của các loại tế bào khác nhau. Ví dụ nếu lão hóa thể hiện rõ rệt in - vitro đối với các tế bào của ống tiêu hóa hoặc hệ thống tạo máu hình như có khả năng sinh sản trong suốt cuộc đời, trong lúc đó các tế bào khác, đặc biệt tế bào của thận và gan lại sinh sản ở bất cứ tuổi nào sau cắt thận một bên hoặc cắt gan một phần. Đối với những tế bào khác như tế bào của hệ thần kinh trung ương và các cơ vân, lại không sinh sản nữa khi đã trưởng thành. Tuy nhiên, nếu không tính đến tiềm năng sinh sản phân đôi thì không một tế bào không ác tính nào, kể cả các tế bào tạo huyết, lại có thể sống được mãi (ngược lại với các tế bào ung thư). Do vậy có những thay đổi rất lớn về thời gian sinh sản giữa các loại tế bào khác nhau trong cùng một loài và giữa những tế bào giống nhau của các loài khác nhau song sự hóa già của tế bào lại thể hiện một nét phổ quát của các tế bào bình thường. Song, hiện những hiện tượng in vi tro có liên quan gì đến sự hóa già in vivo không?. Ngay những người ủng hộ nhiệt liệt nhất thuyết lão hóa tế bào nội tại cũng thừa nhận là ít có khả năng lão hóa của cơ thể lại chỉ do mất sản

sinh của một hoặc nhiều quần thể tế bào. Có có lẽ sự hư tổn các chức năng của tế bào già đã làm cho cơ thể suy yếu và dẫn đến cái chết hơn là do giảm thiểu năng sinh sản. Hayflick và các người cộng tác trong các công trình khác đã nêu lên giả thuyết đó khi nhận thấy các nguyên bào sợi mất khả năng tổng hợp và tiêu chất collagen trước khi mất khả năng nhân đôi, vì lẽ đó người ta tập trung sự chú ý vào các quá trình điều hòa chức năng các mô của toàn cơ thể, đặc biệt là hệ thần kinh, nội tiết và miễn dịch.

Có một trường phái tập trung sự chú ý vào vai trò của các mono - amin của hệ thần kinh, nhất là dopamin, noepinephrin và serotonin. Những chất dẫn truyền, thần kinh đó bị hư tổn trong một số bệnh thần kinh kiên quan đến tuổi tác. Bệnh Parkinson chẳng hạn, có liên quan với sự thiếu hụt Mono - amin (ví dụ dopamin ở thể vân) và có thể điều trị một phần bằng L - dopa. Ngoài ra, những thay đổi chuyển hóa của catecholamin xảy ra ở trong não bình thường trong quá trình hóa già và một hội chứng Parkinson có thể phát sinh ở người có tuổi sau khi điều trị bằng phenothiazin. Trên thực tế, các rối loạn gắn dopamin và chuyển hóa catecholamin liên quan với tuổi tác có thể hạ thấp ngưỡng cảm ứng, của hội chứng Parkinson bằng các chất đối kháng catecholamin. Các biến đổi này có thể giải thích sự xuất hiện chậm hội chứng Parkinson sau viêm não trong đó sự hóa già làm bộc lộ các tổn thương do virus có từ trước. Trong các trạng thái khác có liên quan với sự hóa già do những thay đổi về mono - amin của hệ thần kinh, có những rối loạn về nhịp ngày đêm, nhịp giấc ngủ, tình dục và điều hòa thân nhiệt. Ngược lại những thay đổi của hệ tiết cholin của thần kinh trug ương có thể giải thích một số rối loạn về hành vi và hoạt động tâm trí. Hiện tượng các bệnh nhân sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer chứng minh sự mất đi có chọn lọc các nơron tiết cholin của nhân Meynert đã dẫn đến việc thử dùng các chất làm tăng nồng độ catecholamin của hệ thần kinh trung ương (Phosphatidylcholin - lecithin và physostigmin ức chế cholinesteraza)

Những biến đổi trong hoạt động nội tiết theo tuổi có thể liên quan với những thay đổi của các chất dẫn truyền thần kinh. Ví dụ sự hóa già bình thường hay đi đôi với giảm dung nạp glucoza và tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường tăng lên với tuổi- Tỷ lệ tương đối cao hôn mê tăng thẩm thấu mà không tăng thể keton ở người già mắc bệnh đái tháo đường có biểu hiện có thể do những rối loạn điều hòa thẩm thấu, giảm tri giác rất hay gặp ở ngay cả người có tuổi bình thường. Suy giáp trạng lâm sàng và tiền lâm sàng cũng rất phổ biến. Suy giáp trạng và có lẽ cả tình trạng tăng số người đái tháo đường nữa cũng có thể thứ phát do tăng hội chứng tự - miễn liên quan với tuổi. Mạn kinh cũng là một hiện tượng có liên quan với rối loạn các chức phận nội tiết khi cao tuổi. Chưa thể xác định khi ngừng rụng trứng chỉ có yếu tố tiêu nang tiên phát của buồng trứng tham gia hoặc trái lại còn có vai trò của các biến đổi điều hòa thần kinh nội tiết ở buồng trứng liên quan với sự hóa già. Dù cho là nguyên nhân gì.



Hình 80-2. Chức năng sinh lý của người từ 30 đến 80 tuổi, thể hiện bằng phần trăm so với trị số trung bình lúc 30 tuổi (theo N.W - Shock) a/ đường máu lúc đói b/ tốc độ dẫn truyền thần kinh men tế bào. c/ chỉ số tim lúc nghỉ. d/ dung tích sống, lưu lượng máu qua thận. e/ dung tích thở tối đa- g/ gắng sức tối đa, tiêu thụ oxy tối đa.

Những biến đổi nội tiết ở thời kỳ mãn kinh bao gồm giảm tiết estradiol, giảm kiểm soát ngược âm tính sự sinh sản gonadotrophin ở vùng hạ đồi, tăng bù trừ tiết FSH và LH, rối loạn điều hòa thân nhiệt cũng có ảnh hưởng sâu xa đến cả tâm lý lẫn sinh lý. Mặc dầu không rầm rộ bằng, những thay đổi nội tiết của nam giới khi đã có tuổi cũng không phải không quan trọng. Những thay đổi này gồm cả trong giảm nồng độ huyết tương trung bình của testosteron (rõ nhất là ở đỉnh cao buổi sáng trong nhịp ngày đêm) lẫn tăng nồng độ huyết tương trung bình của oestrogen thành thử quá trình nữ hóa tuần tiến của đàn ông có tuổi tương ứng với giảm sản xuất estrogen ở đàn bà.

Hệ miễn dịch cũng có thể hoạt động như người chủ nhịp của quá trình lão hóa. Tuyến ức có thể tích lớn nhất lúc còn trẻ và bắt đầu thoái triều đần sau thời kỳ dậy thì. Nói chung sự phát triển của các tổ chức lympho đạt mức độ tối đa ngay sau. Do teo nên số lượng tế bào lympho giảm và được thay thế bằng tổ chức liên kết. Ngoài ra có giảm chức năng của lympho T và hiện tượng này còn quan trọng hơn là sự giảm sút số lượng tế bào đó. Những biến đổi khác của chức năng miễn dịch có liên quan đến tuổi tác là sự giảm thiểu đáp ứng miễn dịch nguyên phát của các tế bào B nhất các đáp ứng cần đến tương tác của tế bào T trong các thay đổi đặc hiệu trong chức năng của tế bào lim phô có : 1, giảm phản ứng tăng sinh của các chất gây gián phân như phytohemalutimin và concanavalin A,2 giảm khả năng loại trừ lympho B của các tế bào T. 3, giảm hoạt động độc tế bào của các tế bào T - Những thay đổi này có thể có một vai trò trong một số bệnh của người có tuổi. Ví dụ ung thư và lao gấp nhiều hơn 4 đến 5 lần và tử vong do nhiễm phổi 6 đến 7 lần ở người có tuổi so với người trẻ.

Các biến đổi liên quan đến tuổi của các chất dẫn truyền thần kinh, của chức năng nội tiết và hệ miễn dịch có thể dính gấp với nhau. Ví dụ, sản xuất hormon tuyến ức có thể giảm đi với tuổi và sự thay đổi này đến lượt nó lại có thể phải chịu ảnh hưởng cuả các hiện tượng điều hòa thần kinh nội tiết - Những thay đổi nội tiết khác ví dụ như thay đổi đáp ứng đối với glucocorticoid hoặc những thay đổi chế tiết các hormon đó cũng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch.

Trong các hệ thống điều hòa này có thể có tầm quan trọng đối với sự hóa già của toàn bộ cơ thể thì những giảm sút liên quan đến tuổi già lại diễn ra trong hầu hết các hệ thống sinh lý (hình 80- 2) Những sút giảm chức năng như vậy ở tầm cơ quan phản ánh sự sút giảm chức năng ở tầm tế bào- Cần thận trong khi biện luận các kết quả vì nhiều lẽ: 1) Các kết quả đó chỉ biểu hiện trị giá trung bình qua thống kê; 2) chúng không phản ánh những thay đổi tùy theo cá thể và sự phân tán của các hiệu năng sinh lý cosvertăng lên khi tuổi cao; 3) Chúng được rút ra từ các công trình nghiên cứu dọc cũng cho kết quả tương tự; 4) Các đối tượng được nghiên cứu đều thuộc các nhóm chọn lọc, tự nguyện, có trình độ văn hóa cao và thuộc các tầng lớp xã hội kinh tế khá-Có thể các thay đổi ghi nhận được có phần lạc quan và không phản ảnh sự hóa già chung. tuy nhiên tầm vóc của sự sút giảm nhỏ hơn tầm vóc có phối hợp với các khuyết tật hoặc trạng thái bệnh lý rõ rệt. Vì vậy chính là bệnh tật chứ không phải tuổi tác là mối đe dọa hằng đinh nội môi ở mọi lứa tuổi mặc dầu việc biệt hậu quả của sự hóa già tiên phát với hậu quả thứ phát do bệnh tật vẫn còn là một thử thách một điều khó thực hiện (hình 80 -1) Việc phân biệt hậu quả của hóa già nguyên phát với hậu quả của hóa già thứ phát lại càng khó hơn nữa do sự gia tăng của tuổi thọ (tỷ lệ tử vong giảm nhanh ở người có tuổi nhất là ở tuổi trên 85) đặc biệt do sự giảm sút với tuổi tác của các chức năng có thể đe dọa tính tự lực của các cá thể dù không phát hiện được bệnh gì rõ rệt. Do vậy những sự giảm sút liên quan đến tuổi tác có thể là nguồn gốc của một số bệnh ở người có tuổi nhất là khi có stress hoặc bệnh cấp tính. Sự suy giảm xuất hiện đồng thời ở nhiều hệ thống của người có tuổi có thể giải thích cả một dòng thác các biến chứng xảy ra có khi chỉ do một rối loạn bề ngoài có vẻ nhẹ và do sự gia tăng theo luật số mũ tử vong các người rất già (ví dụ quá 93 tuổi, là mốc quá giới hạn có đường cong tuổi thọ thường kết thúc bằng tử vong xuất hiện một cách rất tự nhiên).

Bảng 80-1. Lão hóa tiên phát, thứ phát

Ví dụ về những biến đổi do lão hóa tiên phát và những hậu quả có liên quan với bệnh tật tuổi già.

DA

Biểu hiện lâm sàng: Vết nhăn - xuất huyết dưới da nhân một chấn thương nhỏ - Dễ bị một màng mô hoại tử, chậm liền sẹo - Da khô ngứa, Rụng tóc -

bạc tóc.

Biến đổi tiên phát liên quan với tuổi tác: Teo (nhất là phần dưới da). Giảm độ đàn hồi. Tăng giòn mạch máu - giảm mồ hôi và giảm chế tiết của tuyến bã - Giảm nhiễm sắc ở tóc và da - Giảm nhân đôi tế bào.

Các yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác(bệnh và các yếu tố có liên quan với thời gian, ảnh hưởng của thuốc men): Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời - tiếp xúc hóa chất.

MẮT

Biểu hiện lâm sàng: Viễn thị - giảm thích nghi thị lực trong bóng tối - Đục thủy tinh thể - glôcôm - Thoái hóa điểm vàng.

Biến đổi liên quan đến tuổi tác Hư tổ độ đàn hồi của thể thủy tinh - Hư tổn sinh hóa và sinh lý thủy tinh và võng mạc.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác. Dái tháo đường - Dục tinh thể? glôcôm? Thoái hóa điểm vàng? Ảnh hưởng của thuốc men (co đồng tử)

TAI

*Biểu hiện lâm sàng:*Giảm thích lực (nhất là với tần số cao) - Giảm khả năng phân biệt các âm - Giảm cảm giác về tư thế, giả chóng mặt, ngã.

Biểu hiện liên quan đến tuổi tác: Giảm chức năng các tế bào lông của tiền đình. Giảm chức năng tiền đình.

Yếu tố thứ pbát xuất hiện với tuổi tác Chấn thương âm thanh - Chóng mặt Mênière. Ngộ độc thuốc "chóng mặt do tư thế, lành tính".

MŨI VÀ MIỆNG

Biểu hiện lâm sàng: Giảm vị giác, giảm ngon miệng khô miệng.

Biểu hiện liên quan đến tuổi tác: giảm khứu giác - giảm số nhú vị giác - giảm ngưỡng vị giác và tiết nước bọt.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác. Thiếu hụt kẽm - Bệnh ở dây chằng ở răng, khô miệng do thuốc men. Giảm tiết nước bọt - Mất dần các thói quen giao tiếp trong ăn uống.

ỐNG DẠ DÀY - RUỘT

Biểu hiện lâm sàng: khó nuốt - trào ngược dạ dày thực quản - giảm dịch vị kèm phát triển vi khuẩn - Táo bón - Rối loạn chuyển hóa thuốc.

Biểu hiện liên quan đến tuổi tác: giảm khả năng vận động thực quản và chức phận cơ trơn - Giảm tiết pepsin và trypsin, giảm vận động ruột giảm hoạt độ enzym của gan.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác. Thoát vị hành. Thiếu máu ác tính - Táo bón thứ phát sau chế độ ăn không bã dùng nhiều thuốc nhuận tràng - Dùng nhiều chất làm rối loạn chuyển hóa (nghiện thuốc lá, rượu).

HỆ HÔ HẤP

Biểu hiện lâm sàng: Giảm dung tích sống VEMS, dung tích thở tối đa.

Biểu hiện liên quan với tuổi tác. Giảm độ đàn hồi-giảm cơ hô hấp.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác: Bệnh phế quản mãn tính tắc nghẽn thứ phát do nghiện thuốc lá và ô nhiễm không khí - giảm khả năng thở do thiếu luyện tập.

HỆ TIM MẠCH

Biểu hiện lâm sàng: giảm dự trữ tim, tăng áp lực mạnh huyết áp và ngất.

Biểu hiện liên quan đến tuổi tác: giảm số lượng tế bào cơ tim - Tăng sức cản tâm thất trái và động mạch - giảm đáp ứng điều nhịp, giảm độ nhậy cơ quan nhận cảm áp giải phóng adrenalin ở mạch.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác: Thiếu máu cục bộ liên quan với vữa xơ động mạch - Rối loạn hoạt động tâm thất - Rối loạn nhịp - Bệnh tim do tăng huyết áp - Suy tim.

HỆ TIẾT NIỆU-THẬN

Biểu hiện lâm sàng: giảm thiểu lọc cầu thận tái hấp thụ ống thận. Bệnh tiết niệu, bít tắc và không kìm được do hồi lưu. Không kìm chế được do stress.

Biểu hiện liên quan với tuổi tác: giảm số lượng nephron - Thay đổi chức phận ống thận. Giảm trương lực bàng quang, Giảm thể tích bàng quang - Giảm trường lực cơ trơn - Phì đại tuyến tiền liệt.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác: Xơ thận nguồn gốc tăng huyết áp - Bệnh thận do thuốc (aminoglucosid) chống viêm không steroid- nhiễm khuẩn tiết niệu.

HỆ NỘI TIẾT CHUYỂN HÓA

Biểu hiện lâm sàng: Mạn kinh (triệu chứng vận mạch teo âm hộ) - giảm tình dục nam giới, giảm năng lực và dục vọng, không dung nạp glucoza tương đối -

giảm dự trữ giáp trạng.

Biểu hiện liên quan với tuổi tác: Giảm năng tuyến sinh dục đột ngột (nữ) hoặc tương đối chậm (nam). giảm đáp ứng insulin với glucoza, giảm nhạy cảm insulin (tăng béo phì) - giảm đáp ứng giáp trạng.

- *Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác:* giảm năng tuyến sinh dục sau phẫu thuật (cắt bỏ buồng trứng) - Giảm năng tuyến sinh dục thứ phát do rượu. Tăng tần suất đái tháo đường. Viêm tuyến giáp tự miễn - Suy giáp trạng - Cường năng tuyến giáp.

HỆ XƠ XƯƠNG KHỚP

Biểu hiện lâm sàng: giảm sức lực - tăng suy cơ dễ bị gẫy xương - cứng khớp và viêm.

Biểu hiện liên quan với tuổi tác: giảm số lượng sợi cơ và đường kính của sợi - giảm chất khoáng ở xương - giảm tạo xương tăng cứng gân và tổ chức liên kết - Giảm mô sụn.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác: Teo cơ do ít hoạt động (lối sống tĩnh tại). Suy chức năng sinh dục, giáp trạng, loãng xương thứ phát do chế độ ăn, rượu, thuốc lá và thuốc men. Nhuyễn xương thứ phát do thiếu vitamin D (ăn thiếu và thiếu tiếp xúc với mặt trời). Viêm xương khớp do thuốc (fluor) - Viêm xương khớp do chấn thương (khi làm việc hoặc vui chơi)

HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Biểu hiện lâm sàng: Giảm thân nhiệt. Tăng phân nhiệt. Mất nước. Hạ huyết áp tư thế giả chóng mặt, ngất. Ngã. Động tác chậm chạp. Giảm tiếp thu học tập. Chậm điều chỉnh tư thế. Ngã. Rối loạn giấc ngủ.

Biểu hiện liên quan đến tuổi tác. Giảm thích nghi với thay đổi nhiệt độ - Giảm cảm giác khát và uống ít - Giảm xạ tư thế và điều hòa tự động. Mất nơ ron ở nhân đáy; giảm các chất dẫn truyền tiết cholin và giảm hoạt độ men acetyl tranferaza - Giảm chức năng hạch đáy -Giảm chức năng tủy sống.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác. Giảm thân nhiệt thứ phát sau suy giáp trạng. Hôn mê tăng thẩm thấu và không do tăng thể keton ở người đái tháo đường. Mất nước do thuốc men, lú lẫn - Hội chứng Parkinson, cảm ứng bệnh Alzheimer , Bệnh Parkinson. Mất điều hòa do thuốc men - Thoái hóa tiểu não do rượu.

HỆ MIỄN DỊCH

Biểu hiện lâm sàng: Tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn và ung thư - Hư tổn đáp ứng miễn dịch - Tăng sự kháng thể.

Biểu hiện liên quan với tuổi tác: giảm miễn dịch tế bào (giảm tế bào hỗ trợ) giảm đáp ứng nguyên phát với kháng thể, tự kháng thể.

Yếu tố thứ phát xuất hiện với tuổi tác: Suy dinh dưỡng - Bệnh tự miễn (nhiễm độc giáp, viêm giáp trạng, thiếu máu ác tính)

TÓM TẮT VÀ TRIỂN VỌNG

Sự hóa già tác động đến mọi tế bào trừ các tế bào chuyển sang ác tính. Các hiện tượng liên quan đến hóa già có thể dễ dàng phát hiện hơn bằng cách nghiên cứu sinh sản tế bào in vitro, Những đổi thay trong chức năng tế bào ở mức tinh vi hơn, có lẽ liên quan trực tiếp hơn với sự hóa già của toàn bộ cơ thể. Những thay đổi như vậy chắc là tăng lên trong các hệ điều hòa chuyển hóa và các chức phân của toàn cơ thể như hệ thần kinh, nội tiết và miễn dịch. Hiện tượng hóa già trong tổng thể của nó phải tiêu biểu cho một sự pha trộn những thay đổi tế bào và sinh lý toàn thân mang tính nội tại đối với các chứng rối loạn với các chấn thương từ môi trường chúng tương tác với các quá trình nội tại .

Việc tăng thêm tuổi thọ chủ yếu bắt nguồn từ những thay đổi môi trường đi kèm sự phát triển kinh tế xã hội trong thế kỷ XX những biến đổi đó đã làm tăng tuổi thọ trung bình trong các nước công nghiệp. Tuy vậy, ít có bằng chứng nói rằng giới hạn trên tuổi thọ con người đã bị ảnh hưởng và cũng không có viễn cảnh hiện thực cho một đổi thay như vậy . Sự hóa già sinh học của loài người chưa được biết rõ - tuy nhiên có điều chắc chắn là con người tiến dần đến tuổi giới hạn cho phép và tuổi này là cố định.

Nhiều chức phận sinh lý giảm sút khi có tuổi và người ta đang cố gắng tìm cách xác định tuổi sinh lý (khác với tuổi đời) bằng cách áp dụng một loạt các nghiệm pháp thăm dò cho những người được xem là khỏe mạnh có lứa tuổi khác nhau. Hình ảnh thu được cho phép ước lượng một nhóm người nhưng những nghiệm pháp đó không có giá trị lâm sàng khi xét đến từng cá thể do vậy ,sự hiểu biết tổng quát sự dự trữ hạn hẹp của nhiều hệ cơ quan đành là quan trọng, song vẫn cần tìm hiểu kỹ các nguyên nhân bệnh đặc hiệu làm giảm tuổi thọ để nâng cao tuổi thọ cho tất cả các lứa tuổi.

81. CÁC VẤN ĐỀ VỀ SỨC KHỎE CỦA TUỔI GIÀ

Sự thay đổi phân bố dân số theo lứa tuổi xuất hiện cùng với sự phát triển kinh tế xã hội của đất nước giải thích vì sao người ta ngày càng quần tâm đến những vấn đề về sực khỏe do tuổi già đặt ra. Sự phân bố lại đó biểu hiện bằng sự gia tăng tỷ lệ các lứa tuổi già trong cư dân Mỹ (hình 81 - 2). Mối quan tâm đặc biệt đó phản ánh nhiều hiện tượng. Có mối quan hệ khăng khít giữa hóa già và bệnh lý gặp ở người có tuổi (bảng 80 - 2). những bất lực muôn vẻ biểu lộ hoặc tiềm tàng gặp ở người già, tính chất mãn tính và tuần tiến của phần lớn những bất lực đó, tình trạng mất cân đối tính theo mức chi phí y tế cho đầu người, người có tuổi do sức khỏe suy yếu, cuối cùng là chi phí y tế quá lớn so với thu nhập quốc gia thách thức của một hệ thống về chăn sóc y tế xã hội là phải tìm ra các khả năng khả dĩ đáp ứng các nhu cầu của số dân nhiều tuổi để cải thiện cả hiệu xuất lẫn hiệu quả. Những nguyên lý của lão khoa lâm sàng trùng lặp với những nguyên lý của nội khoa. Những thông tin liên quan đến săn sóc y tế người có tuổi được tính bằng rải rác trong bài này và hiện có một cuốn sách tương tự kê "Nguyên lý lão khoa lâm sàng". Chương này đề cập những khía cạnh chỉnh hợp của y học lão khoa gồm . Dánh giá tổng thể, y học dự phòng, dinh dưỡng và dược lý học tuổi già.

ĐÁNH GIÁ CHUNG VỀ LÃO KHOA

Dánh giá chung về lão khoa được chỉ định trong đủ loại các trường hợp nhưng đều nhằm làm thay đổi tình trạng xã hội thể chất hoặc sức khỏe. Hình ảnh bệnh nhân mẫu là người 75 tuổi hoặc già hơn (giới hạn dưới thường được qui định trong lão khoa lâm sàng): 1) Có thầy thuốc vẫn theo dõi họ chết hoặc nghỉ hưu; 2) có thầy thuốc yêu cầu cho ý kiến hoặc không quen làm nhiệm vụ này lâu dài; 3) có gia đình nhận thấy thay đổi trong trạng thái sức khỏe có thể phải cần phải can thiệp; 4) cố tình thay đổi có thể do suy yếu về sức khỏe; 5) có vấn đề mới về y tế hoặc xã hội (hoặc xen kẽ phối hợp cả 5 khả năng đó). Ngày nay việc đánh giá đó nằm trong các yếu tố quyết định thu dụng vào các cơ cấu tổ chức săn sóc lâu dài. Mục đích việc đánh giá là xem xét tình trạng thể chất, tinh thần và xã hội với quan điểm phát hiện và xử trí các nguyên nhân của bệnh hoặc bất lực có thể phục hồi được, ổn định các nguyên nhân có thể tiến triển một cách vô ích, đưa ra một chiến lược phục hồi các chức năng đã suy yếu hoặc tìm môi trường xã hội hoặc thể chất thích nghi khả dĩ đem lại cuộc sống độc lập hoặc hỗ trợ trong một tình cảnh đang suy sụp. Việc tìm kiếm một phương thuốc cho một bệnh, xác định một chẩn đoán chính xác nhiều khi không phải là mục đích đầu tiên mà phải là việc định ra chiến lược thực tế nhằm bảo đảm tính độc lập, phẩm giá và sự tự lực của một người đã suy yếu và dễ mắc bệnh là vì việc nhập viện bản thân nó cũng là môt nguy cơ phá vỡ cân bằng các bệnh của người già nên việc đánh giá phải cố gắng thực hiện ngoại trú và chỉ nên đưa vào bệnh viện những bệnh nhân cấp tính.

PHẠM VI CỦA VIỆC ĐÁNH GIÁ

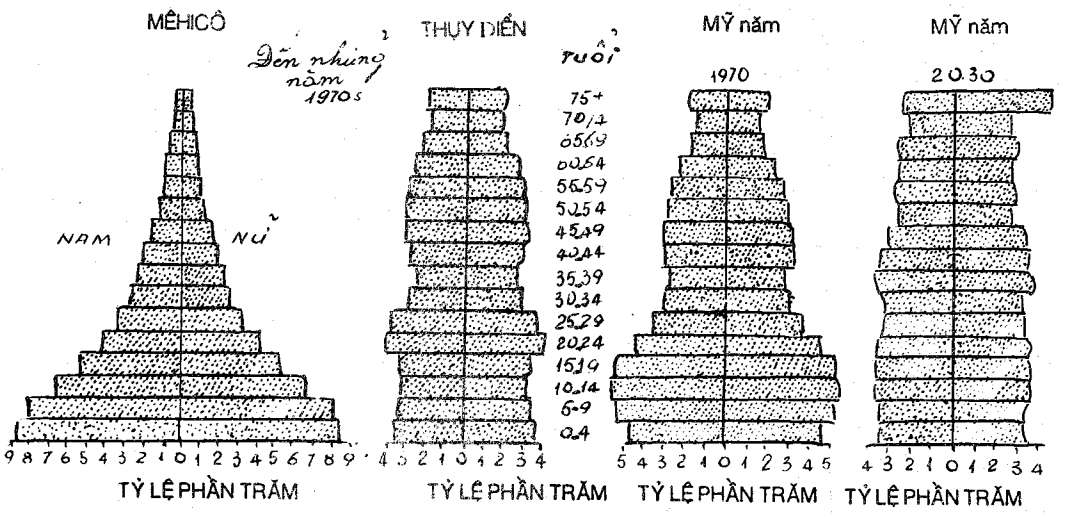
Việc đánh giá tổng thể gồm 5 phương diện sức khỏe thể chất, sức khỏe tinh thần tình hình xã hội hoặcc kinh tế, tình trạng môi trường và nhất là việc đánh giá khả năng tự lực.

Bệnh nhân đôi khi cũng đã được qua nhiều lần đánh giá trước kia do các thầy thuốc đa khoa hoặc chuyên khoa thực hiện. Thầy thuốc lão khoa có thể có những tư liệu chi tiết, như vậy tránh được việc làm lại một số xét nghiệm hoặc chiếu chụp X - quang -Đồng thời cũng tránh được những tai họa và tốn kém vô ích, cho phép kiểm tra lại một số điểm còn chưa được rõ ràng qua những lần kiêm tra trước. Khi việc đánh giá lão khoa được tiến hành ở phòng khám ngoại trú thì có thể chỉ cần ít hoặc thậm chí không cần xét nghiệm và X quang.

Một số tư liệu như "Older American's Resources and Service Group" (O-A-R-S) của trung tâm đại học Dake nghiên cứu về sự hóa già và phát triển của con người (durham N-C-27710) có thể được sử dụng tham khảo khi thu thập những dữ kiện lâm sàng và xã hội học cần thiết, việc này chỉ cần 1 giờ. Tài liệu "liệt kê thăm dò chức năng" (F.A I) xây dựng ở trung tâm lão khoa CôteSud của học viện y học Nam -Foride (Tampa), F l 33612) là một tài liệu rút ngắn lại của OARS được thực hiện còn nhanh hơn gấp 2 lần. Diều hạn chế chung của các hình thức đánh giá này là chúng được sử dụng cho việc nghiên cứu các nhóm đối tượng thay ví từng người. Tài liệu này cũng không giúp ích lắm trong

trường hợp sức khỏe thể chất hoặc tinh thần thay đổi nhanh (ví dụ như trong điều kiện phải nằm viện) So với các tình trạng ổn định hơn lâu dài hơn do vậy các thầy thuốc sử dụng các cách tiếp cận cá nhân thường dựa vào các đánh giá lão khoa của OARS hoặc của FAI để ước lượng các khả năng kinh tế xã hội có thể cần trong ước lượng sức khỏe thể chất và tinh thần. Dù dùng phương tiện đánh giá như thế nào cũng cần phân tích hệ thống từ nhiều phía.

Hình 81-1 Hình dạng so sánh của sự phân bố cư dân theo tuổi và giới ở 3 nước hiện nay và ước lượng ở Mỹ vào năm 2030 (trong đó sự cân bằng phải đạt được). Trích từ A--Somers "The high cost of health care for the elderly: diagnosis prognosis and some suggestions for therapy" J. Health politics, politics policy and Law 3 (2): 163, 1978.



SỨC KHỎE THỂ CHẤT

Tình trạng sức khỏe thể chất có thể đánh giá bằng cách hỏi tiền sử bệnh theo truyền thống và khám thực tế, có chú ý đặc biệt tới việc đánh giá dự trữ hạn hẹp về thể lực và tâm thần của đối tượng có tuổi, thực hiện qua một loại buổi thăm khám tại phòng khám của thầy thuốc - Cần đặc biệt lưu ý là ở người có tuổi sự giao tiếp thường khó. Ví dụ bệnh nhân có thể có khó khăn trong vận động, không hiểu hoặc lúng túng trước một số câu hỏi, có rối loạn về nghe và nhìn hoặc dễ mệt. Cũng có khi phải dùng máy trợ thính - Người khám nên ở chỗ sáng để bệnh nhân có thể đoán được qua cử động của mỗi khi nghe. Thầy thuốc cần rất thận trọng trong việc đánh giá các hệ thống thuộc phạm vi các chuyên khoa và quá phạm vi nội khoa ví dụ như mắt, tai, miệng, răng da và thần kinh. Những vấn đề như không vận động được và không kìm chế được có thể liên quan đến nhiều chuyên khoa (hình 81-3).

SỨC KHỎE TÂM THẦN

Trầm cảm, hoang tưởng, sa sút trí tuệ và các rối loạn tâm thần khác là những bệnh suy yếu đặc biệt phổ biến ở những người có tuổi. Vì vậy cần đặc biệt lưu ý đến chức phận nhận thức và tính khí. Có những bảng ô chữ tiêu chuẩn hoặc giản lược có thể dùng để đánh giá một cách có hệ thống ví dụ tình trạng trầm cảm hoặc trạng thái tinh thần.

HOÀN CẢNH KINH TẾ VÀ XÃ HỘI

Hoàn cảnh kinh tế xã hội ảnh hưởng rất lớn đến tình trạng thể chất và tinh thần và cũng là một trở ngại cho việc giải quyết nhiều vấn đề - Công việc khó khăn đánh giá về mặt kinh tế xã hội có thể phải trông cậy vào những người vẫn chăm sóc đối tượng

khi cần - Những người chăm sóc đối tượng già trong cộng đồng thường bao gồm vợ hay chồng, con cái đã lớn, có khi cả hàng xóm và người chủ nhà - Cần hết sức chú ý đến những người có thể giúp đỡ đối tượng không bị thời gian hạn chế (thường là các thành viên trong gia đình). Nhân viên nhà thờ, cộng đồng hay các tổ chức xã hội, có thể là những người giúp đỡ từng lúc và gián tiếp -"giúp đỡ những người đi giúp đỡ" là một nguyên tắc cơ bản trong lão khoa: Thiếu những người này có thể phải cho người già vào bệnh viện hoặc các trại dưỡng lão. Có trường hợp người giúp đỡ bị mắc bệnh và chết đã dẫn đến thảm họa cho người già vẫn sống biệt lập với cộng đồng. Việc nghiên cứu hoàn cảnh xã hội cũng còn bao gồm cả việc ước tính về tài chính, các thu nhập riêng tư, hoặc công cộng làm chơ sở cho việc thiết lập phương án cứu trợ cho bệnh nhân.

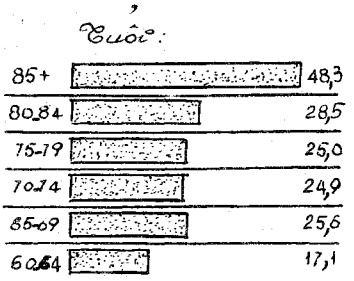
TÌNH HÌNH MÔI TRƯỜNG

Thầy thuốc cần nắm được môi trường tự nhiên của bệnh nhân: Nhà có nhiều bậc thang không? Buồng tắm có dễ tới đối với người không được khỏe mạnh có nguy cơ gì với người không được khỏe mạnh không có nguy cơ gì khi đi lại trong nhà (thảm) sàn, bầy biện lộn xộn, bày bàn ghế có nhiều góc cạnh...)? có nguy cơ cháy nhất là đối với bệnh nhân có khó khăn về nhận thức (ví dụ lò sưởi mở...)

TÌNH TRẠNG CHỨC NĂNG

Bệnh nhân có tuổi cần được chăm sóc thùy theo khả năng của các chức phận trong cơ thể. Thêm đó có những bảng biểu hoạt động thường ngày và hoạt động có phương tiện cần trong đời sống hàng ngày. Bảng biểu chức năng của Katz là bảng hay dùng nhất (bảng 81-1) - Bảng này kiểm tra 6 chức năng cơ bản gồm tắm, mặc quần áo, vệ sinh thân thể, đi chuyển, đại tiểu tiện và ăn uống. Làm bếp, đi lại, quản lý tiền nong, quản lý nhà cửa, vận chuyển, giặt giũ là những hoạt động phức tạp cần thiết cho một cuộc sống độc lập. Thường không có mối quan hệ chặt chẽ giữa bệnh tật đặc hiệu và việc mất chức năng; Mất chức năng là một yếu tố tiên lượng chính xác hơn. Mất chức năng là hậu quả cuối cùng của nhiều tổn thương kinh diễn phổ biến ở người già; Việc đánh giá đều đặn các giai đoạn chức năng có thể là phương tiện tốt nhất để thích ứng tình trạng của bệnh nhân phù hợp với từng lúc.

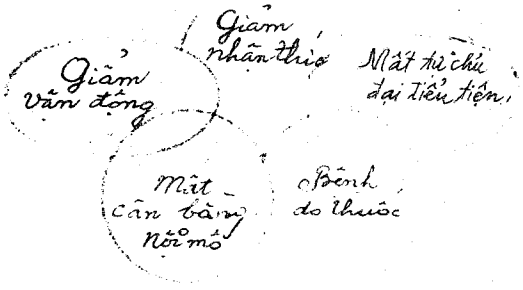
Hình 81-2. Thay đổi (biểu hiện bằng phần trăm) của các nhóm tuổi các đối tượng sống ở Mỹ trong thời kỳ 1970 - 1980 (trích từ Ban điều tra dân số: General population characteristics 1980 Census of population, Wasington DC, US Department of Commerdce) -



Bảng 81-1. Yếu tố đánh giá chỉ tiêu Katz cho phép ước tính mức độc lập trong mọi hoạt động hàng ngày.

Tắm rửa	Không cần người giúp đỡ Cần người giúp đỡ một phần Cần người giúp đỡ hoàn toàn.
Mặc quần áo	Không cần người giúp đỡ, Cần người giúp buộc dây giầy. Cần người giúp đỡ nhiều hoặc hoàn toàn.
Vệ sinh.	Không cần người giúp đỡ, Chỉ cần giúp đưa đến chỗ tắm rửa. Không đi được để làm vệ sinh.
Đi lại	Không cần người giúp đỡ. Cần người giúp để đi. Phải nằm trên giường.
Kìm chế	Kìm chế được. Có lúc không kìm chế được đái ỉa. Không kìm chế được hoặc phải đặt ống thông
Ăn uống	Không cần người giúp đỡ. Cần người giúp đỡ cắt bánh mỳ thức ăn. Cần người giúp hoàn toàn hoặc phải nuôi dưỡng nhân tạo.

Hình 81-3. Phức hợp năm yếu tố lão khoa lâm sàng "complexe O" làm nổi bật lên mối liên quan qua lại giữa những rối loạn của bệnh nhân già yếu. Phức hợp này là cốt lõi của giảng dạy lão khoa (trích từ R. Cape "A ging= Itscombx management "Hagerstown, Md, Harper và Row (1978).



GIÁ TRỊ CỦA VIỆC ĐÁNH GIÁ

Mục đích chủ yếu của lão khoa lâm sàng là việc duy trì được các chức năng và tính độc lập của người có tuổi. Trong lúc tiến hành việc đánh giá, bệnh nhân có thể có những thay đổi như: bệnh mạn tính cũ vượng lên, điều kiện sinh sống khó khăn hơn, rối loạn tâm thần hoặc trầm cảm xuất hiện. Việc đánh giá lão khoa tổng quát cần tách các yếu tố đó ra bằng cách làm cho bệnh nhân và gia đình yên tâm, cố gắng cải thiện các chức năng mặc dầu cũng còn hạn chế nhưng rất thiết thực và cần thiết cho tương lai. Sự suy sụp của bệnh nhân già trong hoàn cảnh khó khăn có thể nhanh chóng nhưng việc pbục hồi các chức phận bằng một cách xử trí kịp thời và phương tiện sẵn có nhiều khi cũng cho kết quả rất khả quan. Chữa khỏi bệnh ít khi đạt được trong lão khoa như việc cải thiện các chức năng; còn việc cải thiện chức năng mặc dầu tương đối ít cũng có thể cho những kết quả đôi khi bất ngờ.

Nếu không phát hiện đọc các yếu tố có thể phục hồi được trong quá trình đánh giá tổng quát thì mục đích lúc này lại là xác định các nhu cầu của người bệnh và tăng cường sự hỗ trợ của cộng đồng cũng như gia đình để giữ gìn các chức năng và duy trì tính độc lập. Thầy thuốc chăm sóc người già cần phải biết các khả năng cộng đồng y tế hoặc ngoài y tế (chăm sóc điều dưỡng răng miệng, các cơ sở xã hội, Phục hồi chức năng dinh dưỡng...). Tầm quan trọng của việc đánh giá như vậy là rõ rệt. Một trong hai người già có thể không phải đưa vào trại dưỡng lão. Việc tính toán chi tiết và việc chăm sóc phục hồi có thể nâng cao số người xuất trại và giảm được số chi tiêu. Dù thế nào người thầy thuốc cũng phải đem đến một sự hỗ trợ liên tục cho người bệnh và gia đình của họ vì rất ít vấn đề có thể giải quyết trong thời gian ngắn và rất nhiều nhu cầu có thể thay đổi nhanh chóng. Thăm khám tại nhà để theo dõi được bệnh, chăm sóc chữa chạy mỗi khi cần thiết, có thể giúp việc đánh giá các điều kiện môi trường và phát hiện các tác động qua lại giữa người bệnh và gia đình của họ cũng như các nhu cầu hỗ trợ. Việc thăm khám tại nhà rất cần thiết đối với người thày thuốc không có mối quan hệ với kíp đa ngành (cán sự xã hội, cán sự phục hồi chức năng).

Y HỌC DỰ PHÒNG ĐỐI VỚI NGƯỜI GIÀ

Muốn tác động một cách có hiệu quả để làm chậm lại hoặc ngăn ngừa một số bệnh kinh diễn ra quá ngưỡng lâm sàng ở một tuổi cao, phải bắt đầu trước tuổi 75 nhiều. Bệnh tăng huyết áp cần được chữa sớm, rối loạn lipoprotein máu đã được phát hiện và xử trí tình trạng mất chất khoáng ở xương cần được phòng ngừa và làm chậm sự xuất hiện, cần bảo vệ chức năng phổi bằng việc cấm hút thuốc lá. Lão khoa dự phòng bao gồm mọi biện pháp phòng ngừa trong suốt cuộc đời. Đối với trạng thái già, y học dự phòng phải tập trung vào các vấn đề có thể giải quyết được trong thời gian ngắn nhằm cân nhắc giữa các nguy cơ với chi phí cũng như tăng tiềm năng hỗ trợ cho mọi can thiệp (kể cả dự đoán thời gian cho phép). Cần đặc biệt chú ý đến việc phòng các hiện tượng có thể làm xuất hiện các rối loạn có tính chất thảm họa như tiêm chủng (vacxin chống, phế cầu chống uốn ván, chống cúm hàng năm) loại trừ các nguy cơ do môi trường nhất là khi rời khỏi giường và duy trì một hoạt động thể lực thích hợp dinh dưỡng đủ, có tiếp xúc với xã hội. Ngoài ra, các chương trình luyện tập nhất loạt, có thể cải thiện được đời sống của đối tượng già yếu - Loại y học dự phòng này là một bộ phận quan trọng của việc đánh giá tình trạng sức khỏe người có tuổi từng thời kỳ, đánh giá dựa vào điều kiện xã hội, tâm lý chức năng bên cạnh đánh giá thể chất và tinh thần vẫn thường làm.

DINH DƯỠNG VÀ SỰ HÓA GIÀ

Suy dinh dưỡng nhất là khi có một bệnh cấp tính xảy ra trên một nền bệnh lý hoặc bất lực kinh diễn ra kết quả thường gặp của suy sụp chức năng người có tuổi. Còn ít công trình nghiên cứu tỷ lệ toàn bộ của tình trạng này, tỷ lệ bệnh mới phát hiện và mức độ nặng của suy dinh dưỡng. Ví dụ nhu cầu về các yếu tố vi lượng và đại lượng đối với người có tuổi. Theo các chỉ tiêu thông thường, suy dinh dưỡng rõ rệt của các đối tượng sống ở nhà, thì phổ biến ở người nghèo khổ và người bệnh. Mặt khác, các giới hạn của dinh dưỡng thích hợp được ấn định dựa vào sự hóa già nguyên phát và các bệnh thường gặp ở tuổi già - giảm sút khứu giác, vị giác làm giảm sức thèm ăn; mất răng và các bệnh ở răng, nuốt khó, nhu động thực quản giảm; các dịch axít và pepsin dạ dày đều giảm, co bóp của dạ dày cũng có thể giảm (như ở ruột, táo bón rất phổ biến) việc tiết mật bị rối loạn và các bệnh túi mật hay gặp. Cuối cùng và đây là điểm quan trọng nhất vì hoạt động thể lực giảm bệnh nhân mất cảm giác thèm ăn, việc cung cấp các chất thức ăn đồng hóa trực tiếp vi lượng hoặc đại lượng không đủ đáp ứng nhu cầu. Các yếu tố xã hội và tâm lý đối với vấn đề ăn uống thường thiếu và tình trạng trầm cảm phổ biến. Ví dụ người bạn đời mất đi có thể ảnh hưởng rất lớn đến việc dinh dưỡng, không phải chỉ do chán ăn do trạng thái trầm cảm và còn do mất cảm hứng làm thức ăn ngon và bổ - Hậu quả dễ thấy ngay là tụt cân và suy dinh dưỡng. Tụt cân biểu hiện rõ nhất của bệnh tật ở bất cứ tuổi nào, cần phải tìm kỹ nguyên nhân ở người già vì đó là một dấu hiệu suy sụp báo hiệu xấu. Nguyên nhân có thể đã rõ (ví dụ ung thư) hoặc còn nghi ngờ (lao hoặc trầm cảm nội sinh). Khi nguyên nhân chưa xác định được, cần làm cuộc kiểm tra dài hạn. Cũng như mọi vấn đề có liên quan đến lão khoa, việc tìm một nguyên nhân do thuốc men hoặc xã hội có một ý nghĩa rất lớn. Ví dụ ngộ độc digitalin, chán ăn do phải khiêng khem bắt buộc (kiêng mỡ, hydrat cacbon) hoặc trầm cảm thứ phát sau khi phải đưa vào trại dưỡng lão, từ bỏ môi trường xã hội quen thuộc có nơi nương tựa đưa đến một nơi xa lạ một nhà hưu trí. Dù thế nào, ý nghĩa tiên lượng của sút cân cũng rõ rệt ở người có tuổi hơn bất cứ đâu. Ở họ suy dinh dưỡng là một trở ngại lớn cho việc hồi phục; Suy dinh dưỡng hay đi đôi với mảng mô hoại tử, nhiễm khuẩn, tiêu cơ, suy yếu cản trở việc đi dạo chơi, vệ sinh cá nhân.

Đánh giá dinh dưỡng ở người có tuổi không giống người trẻ - Các xét nghiệm như albumin máu, lympho máu, nồng độ tỷ lệ cân nặng so với chiều cao (thường dùng chỉ số Quetelet hoặc chỉ số trong lượng cơ thể, cân nặng/ chiều cao/ hoặc tốt hơn nữa là theo dõi diễn biến của cân nặng. Do chiều dầy của việc đánh giá này (xem chương 71) mặc dầu có những chỗ không thật chính xác do nhẽo hoặc thiếu nhưng chỉ số tham chiếu dùng cho người có tuổi. Việc tính toán số lượng ca lo hoặc số thực phẩm đưa vào cơ thể có thể nên áp dụng nhất là khi nghi bệnh nhân không chịu ăn. Nếu lượng đưa vào không thích hợp ở một bệnh nhân nằm trong bệnh viện thì có chỉ định can thiệp nuôi dưỡng bằng đường miệng ống thông hoặc truyền tĩnh mạch - Những xét nghiệm khác chỉ được coi là yếu tố gián tiếp ví dụ nồng độ folat và vitamin B12 khi có thiếu máu hồng cầu to.

Điều trị bằng ăn uống thường được áp dụng cho người có tuổi mặc dầu kết quả khó thấy và cũng khó xác minh - Da sinh tố và các chất khoáng cho theo đường miệng thường được dùng theo đơn cũng như không theo đơn của thầy thuốc - Căn cứ để tăng cường ăn uống là vì so sánh nguy hại do dùng thêm vitamin hàng ngày là rất ít so với nguy hại rất lớn do thiếu các yếu tố dinh dưỡng vì lượng ở người có tuổi gần sát với tình trạng suy dinh dưỡng - Cũng nên bổ sung thêm calci (1000 hoặc 1500 mg mỗi ngày) đối với phụ nữ có tuổi hoặc đứng tuổi để phòng tránh loãng xương. Cần thêm dịch có nhiều calo đối với người thiếu dinh dưỡng, có khi đó lại là việc chủ yếu ví dụ như trường hợp bệnh lý ở miệng hoặc do nuốt các chất đặc. Tuy nhiên đối với người chán ăn, việc cung cấp như vậy khó lòng bù được chỗ sút cân và có thể đem lại một cảm tưởng giả tạo cho thế là đủ. Trong những trường hợp rối loạn chức năng ví dụ không nuốt được sau khi bị tai biến mạch máu). Một chế độ ăn đặc biệt có khi cần thiết để tạo điều kiện cho việc hồi phục ví dụ cho ăn bằng ống thông hoặc nuôi dưỡng bằng truyền dịch, khi cần thì mở thông dạ dày đối với bệnh nhân cần nuôi dưỡng lâu dài theo đường ruột. Có nhiều công thức với độ thẩm thấu khác nhau, mức nhiệt lượng và phân bố calo đã được đem ra áp dụng trong các hình thức nuôi dưỡng này. Việc bổ sung calo quan trọng nhất là cung cấp protein và các chất dinh dưỡng vi lượng. Tuy nguyên nhân đóng vai trò chủ yếu trong việc hồi phục và những thức dinh dưỡng bổ sung chỉ đóng vai trò thứ yếu nhưng bản thân suy dinh dưỡng cũng dẫn đến trầm cảm, thậm chí chán ăn - điều chỉnh lại bằng cách tăng cường nuôi dưỡng có thể giúp cho hoạt động tốt hơn, hỗ trợ cho tinh thần, tạo điều kiện mau liền sẹo và chống đỡ tốt hơn với trạng thái nhiễm khuẩn.

DƯỢC LÝ HỌC TUỔI GIÀ

Bệnh do nguyên nhân gây lên là một trong những vấn đề quan trọng nhất trong lão khoa lâm sàng (hình 81-3) và rất đáng để các thầy thuốc chữa bệnh người già đặc biệt lưu ý. Cho thuốc đối với người già hay có những biến cố - Do người già thông thường có nhiều bệnh nên cũng thường phải dùng nhiều thuốc một lúc thích hợp hay không thích hợp. Cũng vì những đặc điểm đó, người bệnh có tuổi có nguy cơ bị các tác dụng phụ. Cần luôn nhớ là dùng càng nhiều thuốc càng có nhiều nguy cơ mắc bệnh do thuốc.

Có khoảng 90% bệnh nhân có tuổi dùng ít nhất một thứ thuốc và đa số dùng hai thứ thuốc trở lên. Các thuốc hay được dùng nhiều nhất là thuốc tim mạch thuốc chống tăng huyết áp, thuốc chống đau và thuốc chống viêm. Các thuốc dùng không có đơn thầy thuốc chiếm trung bình 40% thuốc mọi loại, được người già tiêu thụ. Việc liệt kê các thuốc đó là cần thiết nhằm tìm ra nguyên nhân do thuốc của một số bệnh hoặc tàn phế. Bệnh cần phải chữa lâu dài lại thường dùng nhiều thuốc, hàng đầu là các thuốc hướng tâm thần (75% các bệnh nhân ở các trại và 25% bệnh nhân ngoại trú). Hậu quả của việc tăng tỷ lệ toàn bộ dùng thuốc, là các phản ứng không mong muốn, có mặt từ 6 đến 40% ở người từ 60 tuổi trở lên theo các thống kê khác nhau và là nguyên nhân phổ biến của việc nhập viện vì những lý do đôi khi khó giải thích. Ngoài việc sử dụng nhiều thuốc, các yếu tố nguy hại đối với các phản ứng là phụ nữ (có thể do tầm vóc nhỏ và khó khăn trong việc điều chỉnh liều thích hợp). Suy thận, suy gan (làm tăng tích lũy thuốc trong cơ thể) và các phản ứng thuốc trong tiền sử - cũng chưa hề nói tuổi tác là một yếu tố độc lập. Dù thế nào cũng rõ ràng là người già có nguy cơ lớn đối với vấn đề thuốc men.

Bảng 81-2. Nhắc lại những yếu tố thay đổi về việc sử dụng thuốc ở người có tuổi (theo Vestae).

Thông số dược lực học	Biến đổi sinh lý liên quan với tuổi tác	Diều kiện bệnh lý	yếu tố môi trường
Hấp thụ	Tăng PH dịch vị Giảm diện hấp thụ Giảm lưu lượng máu nội tạng Giảm nhu động dạ dày ruột	Mất acid chlohydric Di ỉa lỏng Hội chứng kém hấp thụ Viêm tụy tạng	Chống acid Chống tiết cholin Cholostyramin Tương tác thuốc Ăn uống
Phân phối	Giảm tổng lượng Nước Giảm khối nạc Tăng khối mỡ	Mất nước Suy gan Suy dinh dưỡng Suy thận	Dịch chuyển vị trí gắn protein
Chuyển hóa	Giảm khối gan Giảm hoạt động men Giảm lưu lượng Máu tới gan	Suy tim Sốt Suy gan Ung thư Suy dinh dưỡng Bệnh tuyến giáp Nhiễm virus hoặc tiềm chủng	Chế độ ăn Tương tác thuốc Tăng chuyển hóa Ức chế chuyển hóa Thuốc diệt sâu Thuốc lá
Bài tiết	Giảm lưu lượng máu qua thận Giảm lọc cầu thận Giảm tiết ống thận	Giảm khối lượng Máu Suy thận	Tương tác thuốc

Một số dạng điều trị bằng thuốc ở người có tuổi cũng thay đổi. Giãn xuất (comphance) có ý nghĩa đặc biệt. Trong một số công trình, 25 đến 50% bệnh nhân ngoài bệnh viện thôi không dùng thuốc, điều mà các công trình không đánh giá đúng, liên quan đến việc tuân thủ của người bệnh ở giai đoạn đầu và giai đoạn thứ hai. Một cuộc điều tra cho thấy 59% bệnh nhân già ngoại trú đã có một hoặc nhiều sai lầm trong việc dùng thuốc (26% là nặng) và những sai lầm nhiều lần là phổ biến (nhất là ở người trên 75 tuổi).

Bảng 81-3. Thí dụ về một số thuốc cần giảm liều khi dùng cho người có tuổi

Thuốc hoặc loại thuốc	Hậu quả của việc dùng liều thông thường của người lớn.
Aminoglycosid	Độc đối với tai và thận
Benzodiazepin	Trầm cảm với liều cao
Carmabazepin	Mất điều hòa, buồn ngủ
Chlormethiazol	Lú lẫn với liều cao
Digoxin	Ngộ độc digitalin
Haloperidol	Hội chứng ngoài bó tháp
Levodopa	Tụt huyết áp
Meperidin	Suy hô hấp
Metoclopramid	Hội chứng lú lẫn
Thioridazin	Hội chứng lú lẫn
Thyroxin	Nhồi máu cơ tim
VitaminD	Độc với thận

* *Các thuốc này chỉ là những ví dụ, đây không phải là một danh sách thật đầy đủ. Theo OMS Health care in the elderly-report of the technical group on use of medicaments by the elderly. Drugs 22: 279, 1981.*

Những nguyên nhân chính của sự nhầm lẫn trong việc dùng thuốc là khó khăn giao tiếp, không hiểu y lệnh từ phía bệnh nhân hoặc các người giúp người bệnh, việc sử dụng nhiều thuốc và các chế độ phức tạp và thay đổi luôn (bảng 81-2) ở người có tuổi nước trong cơ thể và khối nạc giảm so với khối mỡ. Những thuốc hòa tan trong nước như vậy được phân phối trong một khoảng hẹp hơn (có nghĩa là có nồng độ cao hơn với liều sử dụng. Rượu là một trong các chất có nồng độ sau khi uống vào, cao hơn ở người già. do giảm dung tích phân bố và có hậu quả lớn hơn: những rối loạn khi đi, ví dụ, xuất hiện ngay với liều thấp. Vì thanh lọc thận giảm tuần tiến theo tuổi nên các thuốc đào thải qua thận (ví dụ digoxin) phải cho với liều thấp hơn. Tuy nhiên, một số thuốc như chen bêta trên thực tế có hiệu quả kém hơn ở người có tuổi. Tổng quát lại, cần thận trọng trong việc kê đơn thuốc cả về phương diện số lượng từng thứ thuốc lẫn số mặt hàng thuốc dùng cùng một thời gian (bảng 81-3). Những nguyên tắc kê đơn thuốc cho người có tuổi được tập hợp trong bảng 81-4.

Bảng 81-4. Nguyên tắc kê thuốc ở người có tuổi

1. Đánh giá sự cần thiết phải cho thuốc.
   a) Tất cả các bệnh của người có tuổi không nhất thiết phải dùng thuốc.
   b) Hết sức tránh dùng thuốc nhưng cũng không nên loại bỏ mọi thứ thuốc với lý do tuổi tác có thể cải thiện cuộc sống tốt hơn.
   c) Cố gắng có chẩn đoán trước khi chữa.
2. Lập kỹ lưỡng hồ sơ về những thói quen dùng thuốc.
   a) Bệnh nhân thường đến khám nhiều thầy thuốc và nhận nhiều đơn thuốc.
   b) Hiểu biết về liệu pháp, cả đối với thuốc kê đơn và thuốc không kê đơn sẽ giúp ngăn cản ảnh hưởng có thể của thuốc.
   c) Thuốc lá, rượu cà phê có thể thay đổi đáp ứng với thuốc.
3. Nói chung nên dùng những liều thấp đối với người có tuổi.
   a) Liều thường dùng phần lớn quá mạnh đối với người có tuổi.
   b) Hậu quả của chuyển hóa ở gan của người có tuổi thường ít thấy rõ việc bài tiết qua thận thường giảm với thuốc và chất chuyển hóa của thuốc.
   c) Bệnh nhân có tuổi đặc biệt nhậy cảm với thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương.
4. Định lượng hiệu giá thuốc với đáp ứng của người bệnh xác định giới hạn vùng tác dụng
   a) Lựa liều thuốc dựa trên vùng tác dụng hoặc sự xuất hiện tác dụng không mong muốn và không tăng liều nữa.
   b) Đánh giá chính xác liều để đề phòng làm tăng các tác dụng phụ không mong muốn.
   c) Sử dụng liều thích hợp đặc biệt trong việc cữa đau do ung thư.
   d) Phối hợp thuốc đôi khi cần và có hiệu quả.
5. Giản đơn hóa các chế độ điều trị và khuyến khích sự linh hoạt
   a) Cố gắng tránh cách điều trị gián đoạn. Lý tưởng là cho thuốc 1 đến 2 lần trong ngày.
   b) Lựa chọn hình thức có liều lượng thích hợp với người có tuổi.
   c) Qui định rõ cách đóng gói bao bì và nếu có thể nói rõ loại nào.
   d) Dặn dò kỹ lưỡng người bệnh, gia đình, bạn bè.

      Giải thích kỹ vì sao phải dùng thuốc
   e) Khuyến khích dùng lịch sử dụng thuốc.
   f) Nên hủy bỏ những thuốc đã hỏng.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC NỘI KHOA HARRISON

TẬP I

Chịu trách nhiệm xuất bản: Bs. ĐINH VĂN CHÍ

Biên tập: Bs. KIM LIÊN

Bs. PHẠM TỤY

Bs. TRẦN DUY HÀN

Bs. ĐẶNG VŨ VIÊM

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

CÁC NGUYÊN LÝ Y HỌC NỘI KHOA HARRISON

TẬP I

Chịu trách nhiệm xuất bản:
Ds. HOÀNG TRỌNG QUANG

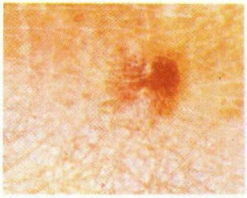
Biên tập :
Bs. KIM LIÊN
Bs. PHẠM TỤY
Bs. TRẦN DUY HÀN
Bs. ĐẶNG VŨ VIÊM

In 1000 cuốn, khổ 16 x 24 cm tại XN In Gia Định, số 9D Nơ Trang Long Q. Bình Thạnh TP.HCM. ĐT: 8412644. Giấy đăng ký KHXB số 253XB-QLXB. Nhà xuất bản Y học cấp ngày 16.4.1999. In xong và nộp lưu chiểu tháng 9.1999.

ATLAT MÔ TẢ CÁC THƯƠNG TỔN NGOÀI DA THƯỜNG GẶP

Da và màng niêm mạc thường có nhiều loại tổn thương mà ít khi là mối quan tâm lớn của người bệnh. Do vậy, các thương tổn này thường là những phát hiện tình cờ khi khám lâm sàng tổng quát. Việc nhận ra các "bướu và các vết" là một bước đầu cần thiết đối với các thầy thuốc bởi vì cần phân biệt thể nhẹ với thể nặng của các dấu hiệu này và đây là những thay đổi quan trọng trên da. Ví dụ một thương tổn nặng như một u hắc tố ác tính chẳng hạn có thể tình cờ được phát hiện trong một lần khám lâm sàng thường quy (các ảnh từ 1 đến 4). Các rối loạn trên da thường gặp này bất cứ thầy thuốc nào cũng phải nhận ra được, được trình bày trên một loạt các tấm ảnh mẫu dưới đây.

1.1. U xơ da đặc biệt thường gặp ở tuổi trung niên và ở phụ nữ. Các thương tổn này khi nhiễm sắc tố có khi dễ lầm với u hắc tố ác tính. Chúng trông như các cục biệt lập, giống các núm gồ lên mặt da và cứng (A).Ở những người da trắng, các nốt này thường có màu của da, song có màu hồng hoặc đỏ sẫm, nâu vàng hoặc đen xám. Thường chúng có đường kính chưa đầy 1cm. Một dấu hiệu có ý nghĩa chẩn đoán là u xơ da gợn lên hoặc bị lõm xuống (B) khi ấn ở phần bên; tuy vậy, nơvi tế bào myelin và u hắc tố thường dễ lầm với u xơ da thì lại nổi trên mặt da khi ấn vào phần bên.



A



B

1-2. Acrochordon (một loại sần trên da) rất hay gặp sau tuổi trung niên và xuất hiện ở cổ, nhất là ở phụ nữ, trong nách và ở phần trên của ngực. Thương tổn này là những sần nhỏ (1 đến 5mm), mềm, có cuống, thường có màu da bình thường.

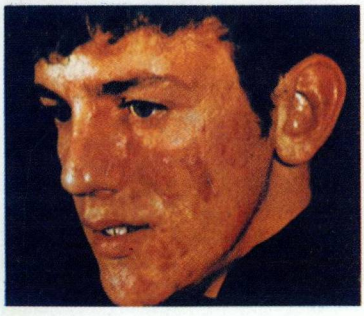




1-3. U mạch sừng hóa là những mạch máu giãn với vẻ kỳ quái xuất hiện dưới lưỡi và trên da bìu, gồm vô số các sần đỏ tía đường kính 2 -3 mm. Người ta không biết chúng có ý nghĩa gì. Khi chúng xuất hiện trên ngực và các đầu chi thì có chỉ định làm sinh thiết để loại trừ bệnh loạn dưỡng mỡ glycolipid hoặc bệnh Fabry.



1-4. Các dát màu cà phê sữa thấy trong chừng 10 phần trăm số dân bình thường và, ở những người da trắng, là những dát nâu ngả màu vàng tươi, chúng cũng có thể là những dấu tích của u xơ thần kinh và loạn sản xơ nhiều sụn (hội chứng Albright). Sự hiện diện 6 hoặc nhiều hơn dát màu cà phê sữa trên một đường kính 1,5cm hoặc hơn là có ý nghĩa chẩn đoán u xơ thần kinh.



1-5. Trứng cá có thương tổn đặc trưng là nhân trứng cá về sau trở thành một sần hoặc mụn mủ ban đỏ hình nón. Một typ thứ ba của thương tổn là "nhọt tịt", tức là một nang bì không có lỗ. Thương tổn này thường đi kèm sẹo teo hoặc phì đại. Trứng cá thể nang có thể chỉ xuất hiện với rất ít nhân trứng cá; tương tự, trứng cá giống nhân trứng cá có thể xuất hiện với vài nang hoặc sần ban đỏ.



2-1. Bệnh nấm da được nhận biết đựa vào vảy da hình nhiều vòng, hình nhẫn nhất là trên bàn chân và bàn tay thường có hình đặc trưng như vỏ sò. Chẩn đoán dương tính nhanh chóng bằng quan sát trực tiếp các vảy da cạo ra ở bờ thương tổn: có thể thấy các sợi nấm nếu đem vảy da ngâm vào dung dịch kali hydroxyd 10% hoặc nhuộm Swartz.



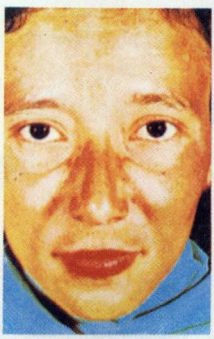
2.2. Viêm da eczema là một phản ứng ngoài da rất thường gặp, khu trú nơi bàn tay các bà nội trợ, nơi cẳng chân những bệnh nhân có thiểu năng tĩnh mạch mạn tính, và sau tai những người bệnh viêm da tiết bã nhờn. Trong thể viêm da eczema bán cấp thấy có ban đỏ nhẹ, các vảy da khô và thường là các sẩn nhỏ màu đỏ, nhiều cái đã tróc vảy. Trong thể mạn tính, liken hóa là nét nổi bật nhất.



2.3. Li-ken hóa cục bộ do cọ xát da nhiều lần, gồm các mảng riêng rẻ, có giới hạn. Các thương tổn đơn độc này có kích thước từ 2 đến 10cm và hay xuất hiện nhiều nhất ở mặt duỗi cẳng tay, ở bìu, gáy, bẹn và các vùng hậu môn - sinh dục. Các vùng quanh hậu môn hay quanh âm hộ có thể bị li-ken hóa lan tỏa. Người ta cho rằng li-ken hóa thường xảy ra nhiều hơn ở những người có cơ địa dị ứng.



2.4. Chứng da đồi mồi được gọi là cái "mặt nạ" của tình trạng có thai, nhưng cũng có thể xuất hiện ở đàn ông và những phụ nữ đang dùng progesteron. Hiện tượng nhiễm sắc tố mang tính đồng dạng và giới hạn ở các vùng có tiếp xúc trên mặt. Không có hiện tượng bong vảy ra hay thay đổi thượng bì. Ở những người da trắng, sắc tố có thể cho mầu nâu sáng tới nâu sẫm, thường thấy nhiều nhất ở má, môi trên và trán.



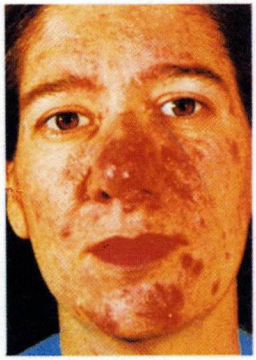
2.5. Mụn kê (milia) là một tập hợp các thương tổn hay xuất hiện nhất trên mặt, gồm các sẩn nhỏ nông (1-2mm) trắng, chắc, hình tròn. Nó không có lỗ và các thành phần sừng dễ dàng được bật ra nếu ấn phần bên sau khi rạch rất nhỏ trên đỉnh tổn thương.



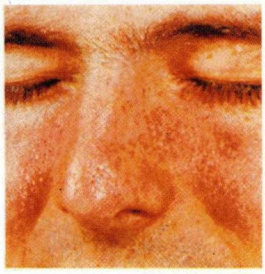
2.6. Bệnh vảy nến chiếm tới hơn 2 phần trăm số dân, gồm các sẩn hay các mảng vảy da riêng rẽ và hoàn toàn dễ quan sát thấy trong lúc thăm khám thường quy. Các thương tổn hay thấy nhất trên da đầu, khuỷu tay và đầu gối. Mầu sắc và typ vảy da là những nét nhận dạng các thương tổn. Các vảy da hoặc là đông đặc và có nhiều lá mỏng, bờ bong ra ở phía ngoài hoặc là mềm và có nhiều lớp vỏ. Các mảng thì từ mầu hồng tới đỏ sẫm, có bờ rất rõ.



3.1. Chốc mép là các vết nứt nhỏ, đau, ở hai bên mép thường có các vảy vàng che phủ. Chốc mép thường hay thấy nhất với các bộ răng giả không thích hợp và trong bệnh do nấm candida và bệnh giang mai kỳ hai



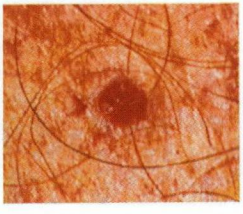
3.2. Bệnh trứng cá đỏ thường giới hạn ở mặt, gồm các sẩn nhỏ, ban đỏ và các mụn mủ đường kính 1-5mm. Các mụn mủ thường nhỏ và đôi khi khó nhìn thấy, ngự ở trên đỉnh các sẩn. Các sẩn đỏ trên mặt là do có hiện tượng giãn mạch cũng như do có nhiều điểm giãn mao mạch. Ở giới nam có thể xuất hiện "mũi sư tử" khiến mũi to ra một cách kỳ quái.



3.3. Viêm da tiết bã nhờn một chứng bệnh thường thấy ở tất cả các nhóm tuổi, hay thấy nhất trên da đầu, mi mắt và các nếp mũi - miệng và sau tai. Nét đặc trưng chủ yếu là hình thành vảy da mềm và có lớp vỏ; nó có thể là màu vàng, nhờn hoặc khô và trắng. Thương tổn có thể tiết dịch rỉ và đóng vảy hoặc trở thành eczema



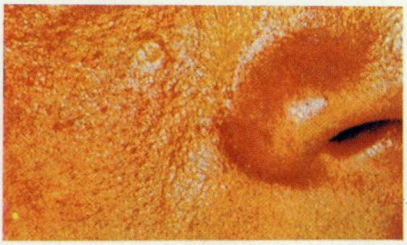
3.4. Bệnh dày sừng tiết nhờn xuất hiện ở tuổi trung niên và có thể xuất hiện trên các vùng để lộ hoặc không để lộ nhưng đặc biệt hay thấy trên ngực. Các thương tổn là những sẩn hay mảng tròn không đều hoặc đầu dẹt hình quả trám như thể "cắm" trên da. Bờ rõ và bề mặt thường giống mụn cơm hoặc gồm nhiều mụn nhỏ sùi lên. Ở người da trắng, các mụn này thoạt tiên màu nâu sáng, song khi to ra thì nhiễm nhiều sắc tố và có thể lầm với u hắc tố ác tính.



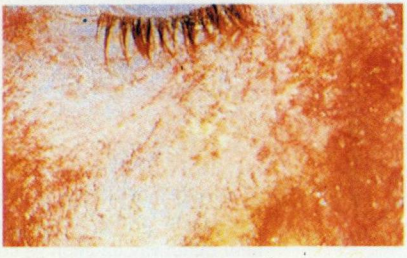
3.5. U mạch tuổi già ("nốt đỏ anh đào") xuất hiện trong độ tuổi ba mươi. Trên môi, thương tổn thường đơn độc và là một nốt tròn đỏ ánh xanh. Trên ngực, các nốt này nhỏ (2-3mm) là các sẩn hình cầu, đỏ tươi.



3.6. Nốt ruồi son xuất hiện như một dát đơn độc hoặc như một nhóm các dát đơn độc có giới hạn rõ, trên các vùng để lộ, nhất là mu tay, cánh tay, trán và má. Các dát thường có màu nâu ngả màu vàng tươi, song cũng có thể màu nâu sẫm; các dát này có phần là có đốm màu khác nhau thay vì đồng dạng như thể dát màu cà phê sữa. Hiếm thấy các *sẩn* nâu sẫm xuất hiện trên các thương tổn này và lúc đó được gọi là *nuồi son ác tính*, có thể phát triển từ từ, sau nhiều năm thành một u hắc tố.



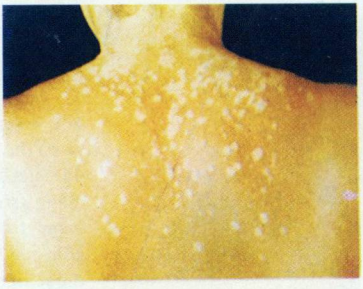
4.1. U tuyến tiết chất nhờn tuổi già xuất hiện trên mặt người bệnh trên 40 tuổi và thường được chẩn đoán là carcinoma tế bào đáy. Các thương tổn này là những sẩn mềm, nhỏ, phẳng, đường kính từ 1 đến 8 mm và được đặc trưng bởi một hiện lượng hơi lõm ở trung tâm, từ đó có thể nặn ra một chất bã nhờn.



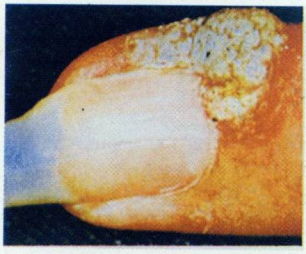
4.2. Chứng dày sừng do nắng (Solar keratosis)
(1) thường xảy ra ở những người da trắng dễ bị cháy nắng hoặc những người da đen sau khi phơi nắng kéo dài;
(2) chỉ xuất hiện nơi da để lộ, nhất là mặt và mu bàn tay;
(3) dễ sờ thấy hơn là nhìn thấy (da có sạn và giống mảnh giấy nhám);
(4) ở người da trắng, nó gồm những dát có màu của da hoặc nâu sáng hoặc các sẩn hơi gồ lên với những vảy dính nông không dễ dàng lấy đi được; và
(5) đi kèm nếp nhăn rõ rệt, điểm giãn mạch và thường là các sẩn nhỏ vàng nhạt chỉ ra sự thoái hóa mô liên kết do nắng ("da Thổ Nhĩ Kỳ").



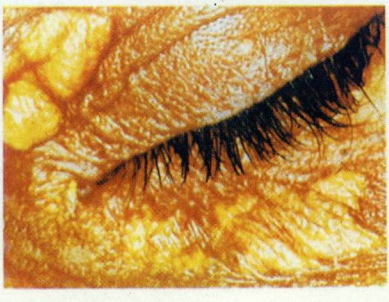
4.3. Nơvi hình nhện (Spider nevus) gồm một dát hoặc sẩn (thân) ở trung tâm, hình chấm, mầu đỏ tươi, từ đó tỏa ra các đường nhỏ giống các chân con nhện. Thường có một chỗ loe ra mầu đỏ giữa các huyết quản đi lan ra. Dùng máy soi thấy có mạch đập ở thân trung tâm.



4.4. Bệnh nấm da nhiều màu (Tinea versicolor) là một chứng bệnh tương đối hay gặp xuất hiện trước hết trên ngực và thể hiện dưới hai dạng: các dát mầu nâu làm tróc vảy da rất nhẹ, rải rác có đường kính 3 - 5mm hoặc các dát trắng dễ lầm với lang ben. Có thể dễ dàng nhận ra các nha bào hay sợi nấm bằng cách nhuộm vảy da theo kỹ thuật Swartz và quan sát trực tiếp.



4.5. Mụn cóc (hạt cơm) thông thường có thể xuất hiện ở bất cứ tuổi nào song thường gặp nhất ở trẻ em. Các thương tổn là những sẩn có thể thay đổi kích thước từ 0,5 đến 2,0cm, hình tròn hoặc bầu dục, chắc, có màu của da với nhiều chỗ nhô ra nhỏ, dày sừng hình tròn hoặc hình chỉ phủ lấy bề mặt (nấm). Những nấm này thường xuất hiện nhiều nhất ở bàn tay và gót chân.



4.6. Ban vàng (Xanthedasma) gồm một hoặc nhiều mảng màu vàng tươi, bờ sắc nhưng không có thay đổi thượng bì, thường xuất hiện trên mi mắt. Tất cả mọi người có ban vàng đều phải làm xét nghiệm định lượng và phân loại lipid huyết tương.



5.1. Hoại tử mỡ dái tháo đường. Chú ý các màu sắc rực rỡ (nâu và vàng) và các mạch máu nhỏ đang phân nhánh đi ngang qua nơi da bị teo.



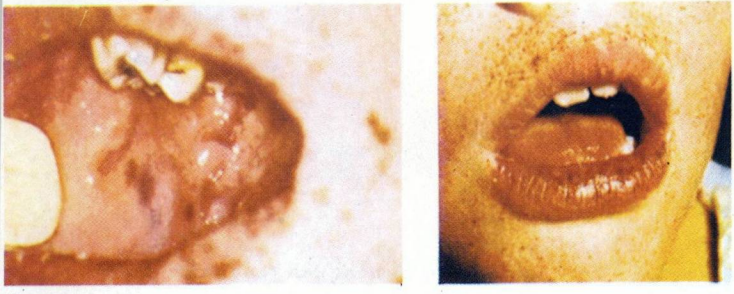
5.2. Phù niêm trước xương chày



5.3. Bệnh mủ da hoại thư ở một người bệnh viêm loét đại tràng



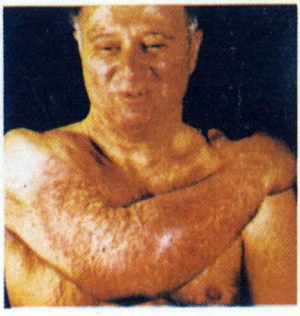
5.4. Ban xuất huyết "sờ thấy được" kèm viêm xuất hiện trong nhiễm khuẩn huyết do lậu cầu. Thương tổn này còn có thể thấy trong nhiễm khuẩn huyết do màng não cầu, do tụ cầu và viêm mạch máu hệ thống



A

B

5.5. Hội chứng Peutz - Jeghers . A. Các dát trên niêm mạc miệng có màu lam hoặc lam-đen là dấu hiệu đặc trưng. B. Các dát chấm nâu sẫm, trong thể điển hình, xuất hiện trên môi, xung quanh miệng và trên các ngón tay. Các dát nhiễm sắc tố có thể biến mất trên môi nhưng không biến mất trên niêm mạc miệng.



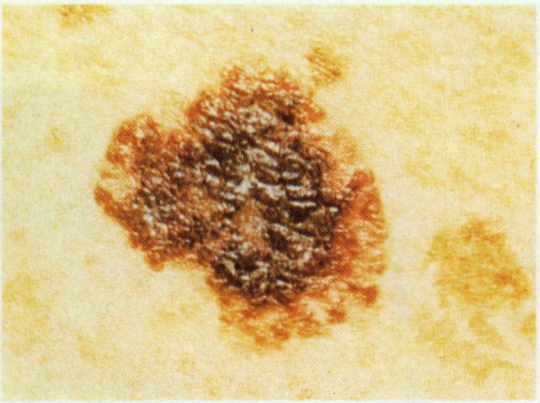
5.6. Viêm da eczema do tiếp xúc. Chẩn đoán dựa vào hỏi tiền sử chi tiết để phát hiện bệnh và còn dựa vào tính chu kỳ của các đợt. Cái hình thái nhân tạo (các bờ rõ, v.v.) chỉ ra một "công việc ở ngoài trời"



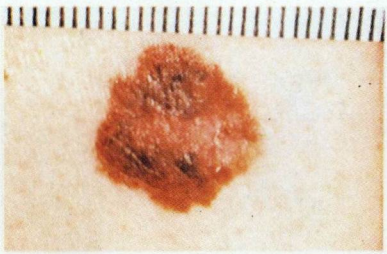
6.1 Trong u hắc tố ác tính nốt ruồi son (lentigo maligna melanoma) thương tổn chủ yếu là phẳng, song cũng có thể có một vài nốt hoặc sần. Màu sắc chủ yếu là nâu hoặc đen pha trộn với xám nhạt, và đôi khi với nâu đỏ, xám lam và đen lam.



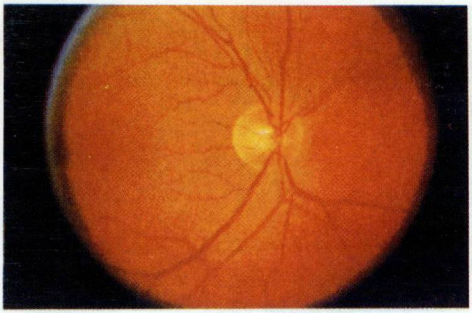
6.3. Trong u hắc tố dạng cục, thương tổn bao giờ cũng gồ lên và có thể có hình vòm hay dạng políp. Màu sắc thường là đen lam đồng dạng, song có thể ít khi có mầu tía hoặc pha trộn đen lam với nâu hoặc đen



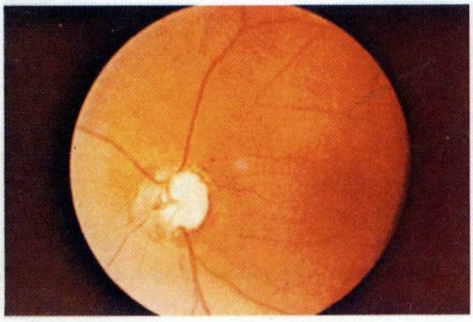
6.2. Trong u hắc tố nông lan rộng, thương tổn nói chung thường gồ lên một chút và rải rác có các sần và, đôi khi, là các nốt. Thương tổn chủ yếu có mầu nâu và đen, pha trộn với đỏ tía, xám lam, đen lam, nâu đỏ và thường là hồng nhạt. Sự hiện diện của một bờ có vết khía là nét nổi bật.



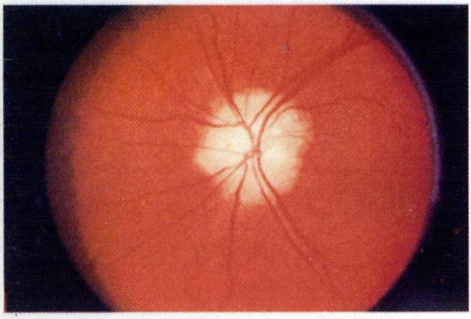
6.4. U hắc tố nông lan rộng, xâm lấn nông. Ở thời điểm rất sớm này trong tiến triển của u, tính nhiều mầu sắc là đầu mối cho chẩn đoán.



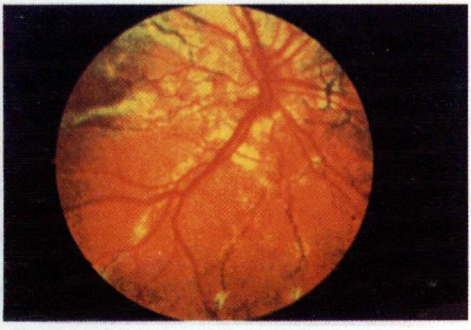
7.1. Dây thần kinh thị giác và võng mạc bình thường



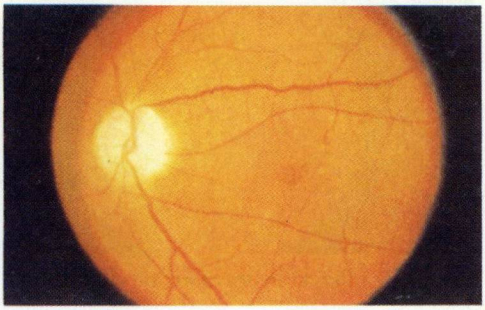
7.2. Đĩa thị thần kinh bị teo trong bệnh tăng nhãn áp



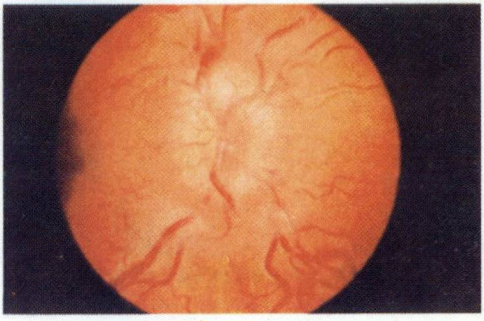
7.3. Hốc của đầu dây thần kinh thị.



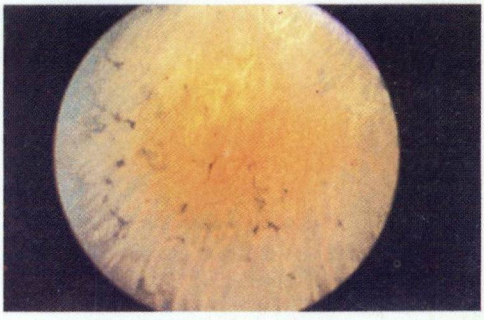
7.4. Các vân khía dạng mạch máu



7.5. Teo dây thần kinh thị giác tiên phát



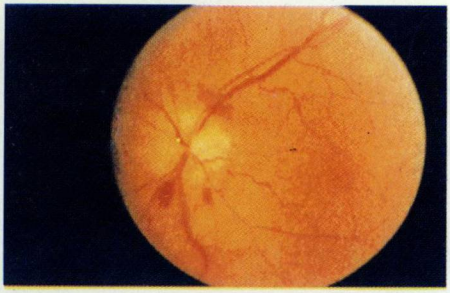
7.6. Phù gai thị giai đoạn đầu



7.7. Viêm võng mạc nhiễm sắc tố



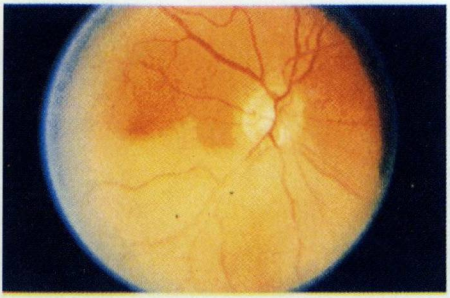
7.8. Dải trong bệnh giác mạc



8.1 Bệnh thần kinh thị giác thiếu máu cục bộ



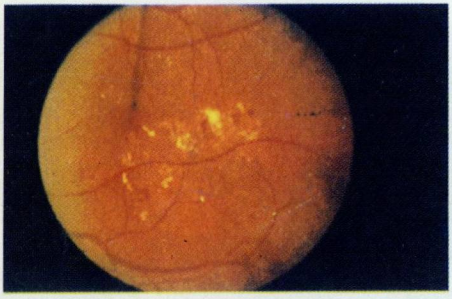
8.5. Điểm Roth trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp



8.2 Tắc nhánh động mạch kèm nhồi máu võng mạc



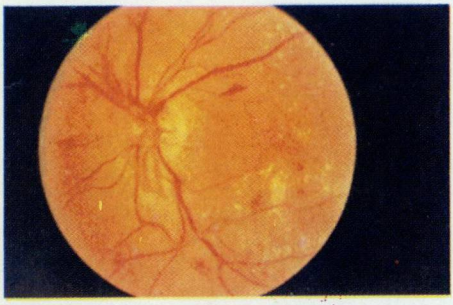
8.6. Nghẽn tĩnh mạch võng mạc trung tâm



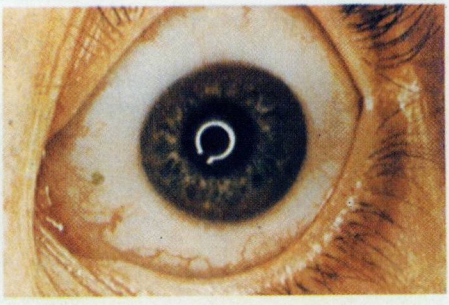
8.3 Bệnh võng mạc đái tháo đường kèm phình vi mạch



8.7. Trượt thể thủy tinh trong bệnh Marfan



8.4 Bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh



8.8. Vòng Kayser - Fleischer trong bệnh Wilson

(Chú ý: Vòng là sắc tố nâu có mầu vàng tại ngoại vi của giác mạc và có nét đặc trưng là phía trên và phía dưới rộng hơn so với ở giữa và bên.