START AGAIN

Dưới đây là đề cương sinh lý bệnh và miễn dịch của HUMP năm 2019-2020. Tác giả: Louis Nguyễn.

Nội dung

[Câu 1. Trình bày nguyên nhân, các biểu hiện về xét nghiệm của nhiễm toan cố định và nêu các cơ chế điều hòa của cơ thể khi bị nhiễm toan cố định. 3](#_Toc31841302)

[Câu 2. Trình bày khái niệm về bệnh sinh, nêu và phân tích quy luật “vai trò của phản ứng tính trong bệnh sinh”. 4](#_Toc31841303)

[Câu 3. Trình bày định nghĩa, các giai đoạn và khái quát về cơ chế bệnh sinh của phản ứng viêm. 5](#_Toc31841304)

[Câu 4. Trình bày khái niệm, hiện tượng và ý nghĩa của phản ứng tuần hoàn trong viêm. 6](#_Toc31841305)

[Câu 5. Trình bày sự thực bào trong viêm (tế bào tham gia, các giai đoạn, ý nghĩa). 6](#_Toc31841306)

[Câu 6. Nêu ý nghĩa hai mặt của phản ứng viêm và cho biết bài học rút ra về thái độ xử trí trước phản ứng viêm. 7](#_Toc31841307)

[Câu 7. Nêu định nghĩa, nguyên nhân phản ứng sốt và đặc điểm điều hoà nhiệt xảy ra qua các giai đoạn của sốt. 8](#_Toc31841308)

[Câu 8. Trình bày cơ chế gây sốt. 9](#_Toc31841309)

[Câu 9. Trình bày những thay đổi chức phận trong sốt. 9](#_Toc31841310)

[Câu 10. Cho biết ý nghĩa của phản ứng sốt và thái độ thực tế xử trí khi gặp một trường hợp bệnh nhân sốt. 10](#_Toc31841311)

[Câu 11. Nêu đặc điểm và hậu quả của mất nước do ra nhiều mồ hôi và mất nước do ỉa lỏng cấp nặng. 10](#_Toc31841312)

[Câu 12. Trình bày cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày - tá tràng. 11](#_Toc31841313)

[Câu 13. Nêu các nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của ỉa lỏng cấp. 12](#_Toc31841314)

[Câu 14. Trình bày nguyên nhân, cơ chế những thay đổi về lượng nước tiểu trong các bệnh thận. 12](#_Toc31841315)

[Câu 15. Trình bày nguyên nhân, cơ chế những thay đổi về chất lượng của nước tiểu trong các bệnh thận. 13](#_Toc31841316)

[Câu 16. Nêu khái niệm về suy thận cấp, giải thích cơ chế những thay đổi cơ bản trong máu do suy thận cấp. 14](#_Toc31841317)

[Câu 17. Trình bày các biểu hiện của rối loạn chuyển hoá protid và lipid khi gan bị bệnh. 15](#_Toc31841318)

[Câu 18. Trình bày các biểu hiện của rối loạn chuyển hoá glucid, rối loạn chuyển hoá muối nước khi gan bị bệnh. 15](#_Toc31841319)

[Câu 19. Trình bày các biểu hiện về xét nghiệm của suy gan trường diễn. 16](#_Toc31841320)

[Câu 20. Nêu và phân tích các cơ chế gây phù. Mỗi loại cho một ví dụ minh hoạ. 17](#_Toc31841321)

[Câu 21. Nêu nguyên nhân và đặc điểm cơ bản của thiếu máu nhược sắc. 17](#_Toc31841322)

[Câu 22. Nêu các đặc điểm đặc trưng của thiếu máu tan máu do nguyên nhân tại hồng cầu, nêu nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của một số bệnh lý tiêu biểu cho thiếu máu tan máu do bệnh lý tại hồng cầu. 18](#_Toc31841323)

[Câu 23. Nêu và giải thích cơ chế của một số đặc điểm chung thường có trong thiếu máu do tan máu. 18](#_Toc31841324)

[Câu 24. Nêu các nguyên nhân, giải thích cơ chế của sự tăng về số lượng có hồi phục các loại bạch cầu trong máu. 19](#_Toc31841325)

[Câu 25. Nêu một số nguyên nhân gây giảm số lượng, chất lượng của tiểu cầu trong máu và hậu quả nó. 20](#_Toc31841326)

[Câu 26. Phân biệt hai kiểu rối loạn thông khí hạn chế và thông khí tắc nghẽn về các khía cạnh: Nguyên nhân, bản chất của rối loạn và về thay đổi các thông số thăm dò chức năng hô hấp. 21](#_Toc31841327)

[Câu 27. Trình bày khái niệm về suy hô hấp. Nêu một số nguyên nhân thường gặp và các biểu hiện chính của suy hô hấp. 21](#_Toc31841328)

[Câu 28. Trình bày những điểm cơ bản về cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch. 22](#_Toc31841329)

[Câu 29. Trình bày những thay đổi chỉ tiêu hoạt động của tim khi tim suy. Phân tích cụ thể cơ chế sự thay đổi một số các chỉ tiêu trên. 23](#_Toc31841330)

[Câu 30. Trình bày cách phân loại tăng huyết áp, nêu các nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp thứ phát. Giải thích cơ chế những hậu quả và biến chứng của tăng huyết áp nói chung. 23](#_Toc31841331)

[Câu 31. Nêu định nghĩa bệnh lý sốc và mô tả biểu hiện của các rối loạn chính xảy ra trong sốc. 24](#_Toc31841332)

[Câu 32. Trình bày khái niệm về ưu năng tuyến nội tiết và hậu quả của nó. 25](#_Toc31841333)

[Câu 33. Nêu phương pháp để phân biệt nguyên nhân ưu năng và thiểu năng tại tuyến, ngoài tuyến. Cho ví dụ cụ thể để minh họa cho phương pháp phân biệt trên. 25](#_Toc31841334)

[Câu 34. Trình bày các đặc điểm cơ bản về cấu trúc và chức năng của các cơ quan lympho trung ương của hệ thống miễn dịch (tuỷ xương và tuyến ức). 25](#_Toc31841335)

[Câu 35. Trình bày đặc điểm cơ bản về cấu trúc và chức năng của lympho bào T trong đáp ứng miễn dịch. 26](#_Toc31841336)

[Câu 36. Trình bày các cơ chế miễn dịch chống vi khuẩn ngoại bào và vi khuẩn nội bào. 26](#_Toc31841337)

[Câu 37. Trình bày khái niệm về đáp ứng miễn dịch, phân biệt đáp ứng miễn dịch tự nhiên với đáp ứng miễn dịch thu được, so sánh về đáp ứng miễn dịch tiên phát và đáp ứng miễn dịch thứ phát. 28](#_Toc31841338)

[Câu 38. Kể về các hàng rào đáp ứng miễn dịch tự nhiên, phân tích đặc điểm cấu tạo và cơ chế bảo vệ của hàng rào vật lý. 30](#_Toc31841339)

[Câu 39. Kể về một số thành phần tham gia chính và chức năng của hàng rào tế bào. 30](#_Toc31841340)

[Câu 40. Mô tả cấu trúc chung của các phân tử globulin miễn dịch. 31](#_Toc31841341)

[Câu 41. Trình bày các chức năng sinh học của phân tử globulin miễn dịch. 32](#_Toc31841342)

[Câu 42. Trình bày khái niệm về các thành phần bổ thể, nêu tên gọi, nguồn gốc, bản chất của các yếu tố bổ thể. Trình bày cơ chế hoạt hoá bổ thể. 33](#_Toc31841343)

[Câu 43. Trình bày tác dụng sinh học của hoạt hoá bổ thể. 34](#_Toc31841344)

[Câu 44. Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn type I, kể tên và mô tả các biểu hiện bệnh lý lâm sàng tiêu biểu minh hoạ cho quá mẫn type I. 34](#_Toc31841345)

[Câu 45. Mô tả biểu hiện đặc trưng, cơ chế bệnh sinh và nêu một số ví dụ lâm sàng của quá mẫn type IV. 35](#_Toc31841346)

[Câu 46. Nêu một số bệnh lý tiêu biểu do suy giảm miễn dịch bẩm sinh, nêu đặc điểm đặc trưng về miễn dịch học của các bệnh lý đó. 36](#_Toc31841347)

[Câu 47. Trình bày khái niệm về suy giảm miễn dịch mắc phải và nêu các nguyên nhân gây suy giảm miễn dịch mắc phải. 37](#_Toc31841348)

[Câu 48. Phân tích đặc điểm đặc trưng của suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV-AIDS. 37](#_Toc31841349)

[Câu 49. Giải thích cơ chế gây ra các thương tổn trong bệnh tự miễn dịch. 38](#_Toc31841350)

[Câu 50. Mô tả các đặc điểm cấu tạo và chức năng của một số loại tế bào lympho T tham gia kiểm soát và điều hòa đáp ứng miễn dịch. 39](#_Toc31841351)

[Câu 51. Trình bày chức năng và vai trò bảo vệ cơ thể của miễn dịch tế bào. 39](#_Toc31841352)

[Câu 52. Nêu và phân tích vai trò điều hoà đáp ứng miễn dịch của kháng nguyên và kháng thể. 40](#_Toc31841353)

[Câu 53. Trình bày nguyên lý của miễn dịch chủ động bằng vaccine và miễn dịch thụ động. Nêu các tiêu chuẩn của một vaccine tốt và phạm vi ứng dụng của miễn dịch chủ động và thụ động. 41](#_Toc31841354)

[Câu 54. Trình bày khái niệm về các phương thức trị liệu bằng chất kích thích, điều hòa miễn dịch: Nguồn gốc, bản chất, tác dụng, phạm vi ứng dụng. 42](#_Toc31841355)

[Câu 55. Nêu các biện pháp ức chế miễn dịch: Nguồn gốc, bản chất, tác dụng, phạm vi ứng dụng. 42](#_Toc31841356)

[Câu 56. Nêu bằng chứng về vài trò của đáp ứng miễn dịch trong thải bỏ mô ghép. 43](#_Toc31841357)

[Câu 57. Trình bày cơ chế miễn dịch trong các phản ứng thải bỏ mô ghép. 43](#_Toc31841358)

[Câu 58. Trình bày các bằng chứng về có đáp ứng miễn dịch chống ung thư. 44](#_Toc31841359)

[Câu 59. Nêu các cơ chế đáp ứng miễn dịch chống ung thư: Bản chất, vai trò. 45](#_Toc31841360)

[Câu 60. Trình bày cấu trúc của các phân tử MHC lớp II và chức năng của nó. 46](#_Toc31841361)

**PHẦN I. SINH LÝ BỆNH ĐẠI CƯ­ƠNG**

# Trình bày nguyên nhân, các biểu hiện về xét nghiệm của nhiễm toan cố định và nêu các cơ chế điều hòa của cơ thể khi bị nhiễm toan cố định.

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

Theo nguồn gốc, có thể chia ra hai loại nhiễm toan chuyển hóa (nhiễm toan cố định) và nhiễm toan hô hấp (nhiễm toan hơi).

a. Nguyên nhân.

* Đây là rối loạn cân bằng acid – bazơ phổ biến nhất, chủ yếu do thừa acid, đôi khi do mất bazơ gồm:
* Sự tạo ra quá nhiều acid chuyển hóa trong cơ thể.
* Sự hấp thu quá nhiều acid từ ống tiêu hóa.
* Thận giảm khả năng bài xuất các acid tạo ra trong quá trình chuyển hóa.
* Nhiễm acid do thuốc, dịch đưa từ ngoài vào cơ thể.
* Do mất kiềm từ các dịch cơ thể.
* Nguyên nhân thường gặp:
* Sinh lý:
* Trong lao động nặng, glucid chuyển hóa yếm khí tạo acid lactic làm tăng acid tạm thời trong máu. Trong cơn đói (xa bữa ăn) sự huy động mỡ có thể làm gan đưa vào máu acid thuộc thể cetonic.
* Bệnh lý:
* Trong các bệnh có chuyển hóa yếm khí (thiếu oxy) như suy tim, suy hô hấp, mất máu nặng, trụy tim mạch.
* Tiểu đường type I mỡ bị chuyển hóa mạnh nhưng không vào được chu trình Krebs mà biến thành cetonic.
* Các bệnh làm mất kiềm như lỗ rò tụy, lỗ rò ruột, nôn quá nhiều ra dịch ruột gây mất HCO3-, bỏng diện rộng mất Na+.
* Ỉa chảy nặng mất dịch tiêu hóa mang theo muối kiềm, cùng với đó mất nước làm thiểu niệu gây nhiễm toan nặng hơn.
* Bệnh thận không thể đào thải acid như viêm cầu thận cấp, viêm ống thận cấp, suy thận.
* Lạm dụng thuốc lợi tiểu acetazolamide gây ức chế men CA ở ống lượn gần gây ngăn cản hấp thu HCO3-.
* Tặng K+ máu làm giảm sự bài tiết vào đào thải H+ do bài tiết K+ ở ống lượn xa và ống góp cạnh tranh với đài thải H+.

b. Biều hiện.

* Nhiễm toan khi pH < 7 gây ức chế thần kinh trung ương, bệnh nhân bị lú lẫn rồi hôn mê.
* Nhiễm toan cố định H+ tăng gây thở nhanh và thở sâu. *Trong nhiễm toan hô hấp giảm thông khí dẫn đến nhiễm toan.*

c. Xét nghiệm.

* pH máu (bình thường 7.4 ± 0.05) giảm.
* H2CO3 huyết tương đo bằng pCO2 (bình thường 40mmHg) giảm.
* HCO3- huyết tương thực (AB) và chuẩn (SB) (29.3 ± 1.2 mEq/l) giảm.
* Tổng lượng kiềm đệm (BB) (46.7 ± 3.11 mEq/l) giảm.
* Lượng kiềm dư (EB) (0 ± 1.9 mEq/l) giảm.
* pH nước tiểu (5.1 – 6.9) giảm.
* NH4+ (20 – 40 mEg/24h) tăng.
* Lượng acid đào thải qua nước tiểu (20 – 50 mEq/24h) tăng.

d. Cơ chế điều hòa.

* Khi cơ thể nhiễm acid (HA) cố định, cơ thể dùng muối kiềm của hệ đệm để trung hòa acid:
* Sau phản ứng acid mạnh HA thành acid yếu hơn là H2CO3, làm pH nước tiểu giảm ít hoặc không đổi.
* Với phổi, khi pH giảm tới 7.33 thì trung tâm hô hấp kích thích mạnh tăng thông khí, nhờ vậy CO2 được đào thải tới khi H2CO3/NaHCO3 về lại 1/20.
* Với thận, các tế bào ống thận có đặc điểm phù hợp với việc đào thải acid, giải tỏa tận gốc tình trạng nhiễm acid cho cơ thể.

# Trình bày khái niệm về bệnh sinh, nêu và phân tích quy luật “vai trò của phản ứng tính trong bệnh sinh”.

a. Khai niệm bệnh sinh.

* Bệnh sinh là những quy luật về sự phát sinh, phát triển, tiến triển và kết thúc của một bệnh.
* Bệnh sinh gồm các nội dung: Nguyên nhân và điều kiện khởi phát, các giai đoạn của bệnh, các triệu chứng và rối loạn, cơ chế của các triệu chứng, cơ chế của các giai đoạn (diễn biến bệnh).
* Các quy luật trong bệnh sinh:
* Phản ứng tính của cơ thể có vai trò quyết định quan trọng với quá trình bệnh sinh.
* Bệnh phát sinh, phát triển chủ yếu thông qua cơ chế phản xạ.
* Ảnh hưởng của toàn thân và tại chỗ trong bệnh sinh.
* Quan hệ nhân quả, vòng xoắn bệnh lý trong bệnh sinh.

b. Phản ứng tính.

* Phản ứng tính là tập hợp các đặc điểm phản ứng của cơ thể trước các kích thích nói chung và trước các bệnh nguyên nói riêng.
* Tính phản ứng khác nhau có thể làm quá trình bệnh sinh ở mỗi cá nhân và mỗi nhóm không giống nhau, dẫn đến các kết quả khác nhau mà thầy thuốc cần biết.
* Phản ứng tính của cơ thể có vai trò hết sức quan trọng quyết định bệnh sinh: Bệnh có xảy ra không? Diễn biến ra sao? Kết thúc như thế nào?
* Trước tác động của một kích thích nào đò thì cơ thể đáp ứng bằng một hay nhiều phản ứng. Ví dụ, trong viêm cơ thể huy động một loạt các phản ứng do hệ thần kinh, nội tiết co mạch chớp nhoáng, xung huyết, huy động bạch cầu làm ứ máu.
* Trước một kích thích nhất định sự đáp ứng có thể bằng một loại phản ứng chung cho nhiều loài. Ví dụ đồng tử co lại khi ánh sáng đủ cường độ chiếu vào võng mạc.
* Có loại phản ứng riêng cho các cá thể trong một loài, riêng cho từng các thể. Ví dụ, người bị stress nhịp tim tăng nhưng có người tăng ít, có người tăng mạnh.
* Nếu nhiều cá thể chung một phản ứng trước một kích thích, người ta xếp họ thành nhóm và thành kiểu phản ứng. Ví dụ phản ứng nhóm người già và nhóm trẻ nhỏ.
* Đa số phản ứng mang đậm dấu vết di truyền và tính bẩm sinh nhưng cũng có nhiều phản ứng hình thành tỏng quá trình sống phụ thuộc vào tuổi, giới, yếu tố thần kinh – nội tiết, thời tiết, v.v.
* Trong y học người ta chú ý đến các đặc điểm phản ứng của cá thể và nhóm cá thể.

# Trình bày định nghĩa, các giai đoạn và khái quát về cơ chế bệnh sinh của phản ứng viêm.

a. Khái niệm viêm.

* Viêm là phản ứng tại chỗ của tổ chức liên kết, vi mạch máu và hệ thần kinh với nhân tố gây bệnh và mối quan hệ của nó với phả ứng chung của cơ thể.
* Viêm là phản ứng bảo vệ cơ thể mà nền tảng của nó là phản ứng tế bào, phản ứng này được hình thành phát triển phức tạp dần trong quá trình phát triển của vi sinh vật.

b. Các giai đoạn của phản ứng viêm.

* Giai đoạn đầu, tổn thương tổ chức, sản sinh hoạt chất trung gian của viêm (mediators): Tác nhân gây viêm vừa gây tổn thương tổ chức, vừa gây rối loạn chuyển hóa tại chỗ (tiềm sinh, dị sinh, chết tế bào), sinh ra các hoạt chất trung gian.
* Giai đoạn rối loạn mạch máu, hình thành dịch rỉ viêm (phase cấp).
* Giai đoạn tăng sinh tổ chức, hàn gắn sửa chữa tổn thương viêm (phase lành).

c. Cơ chế bệnh sinh của phản ứng viêm.

* Khi các yếu tố bệnh nguyên tác động vào cơ thể sẽ gây tổn thương tiên phát. Đó là các tổn thương về mặt tổ chức hoặc tế bào, rối loạn chuyến hóa tại chỗ và sản sinh các chất trung gian trong viêm. Các chất trung gian này (thường gặp histamin) được xem là “nhạc trưởng” quyết định quá trình tiến triển của quá trình viêm.
* Các hoạt chất trung gian gây hàng loạt rối loạn:
* Rối loạn vận mạch: Các giai đoạn co mạch chớp nhoáng, xuất huyết động mạch, tĩnh mạch gây ứ máu (do histamin, bucotrien, v.v).
* Hình thành dịch rỉ viêm gồm các thành phần hữu hình, nước, hòa tan với lượng protein cao gây tổn thương tổ chức, phù nền, sưng, nóng.
* Hoạt chất trung gian huy động các tế bào trung gian vào quá trình viêm như bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân, lympho bào, v.v.
* Quá trình thực bào loại bỏ các yếu tố viêm, phục hồi, hàn gắn, sửa chữa tổn thương (tân tạo mạch máu, mô lành thay thế mô tổn thương).

# Trình bày khái niệm, hiện t­ượng và ý nghĩa của phản ứng tuần hoàn trong viêm.

a. Khái niệm:

* Phản ứng tuần hoàn trong viêm là phản ứng tại chỗ chủ yếu gồm những mạch nội viêm. Phản ứng này xuất hiện sớm nhất ngay khi các tác nhân gây viêm tác động lên cơ thể, biểu hiện chủ yếu là phản ứng của hệ máu nên gọi là phản ứng vận mạch.

b. Hiện tượng:

* Co mạch chớp nhoáng: Vi mạch nhanh chóng co lại rồi nhanh chóng giãn ra, xảy ra khi có tác động của thần kinh.
* Sung huyết động mạch:
* Giãn động mạch, mao mạch, tĩnh mạch làm tăng tuần hoàn đến ổ viêm (tăng lưu lượng, tốc độ, áp lực) tạo thuận lợi đưa nhiều yếu tố cần thiết cho nhu cầu tăng lên tại chỗ O2, năng lượng, kháng thể, bạch cầu, v.v.
* Cơ chế:
* Thần kinh hưng phấn thần kinh giãn mạch, lòng mạch giãn, nhịp tim tăng nên máu đến nhiều.
* Thể dịch các hoạt chất trung gian gây giãn mạch như histamine, leucocithin, v.v.
* Sung huyết tĩnh mạch - ứ máu:
* Giãn liệt các tiểu động mạch, mao mạch, tĩnh mạch làm tuần hoàn lưu thông chậm lại, ứ máu tại chỗ, có thể ngừng chảy.
* Hậu quả gây thiếu O2, tăng CO2, rối loạn chuyển hóa và tổn thương tổ chức hình thành dịch rỉ viêm, tạo vành đai khu trú tác nhân gây bệnh và độc tố của nó.
* Trên lâm sàng sung huyết tĩnh mạch có biểu hiện ổ viêm bớt nóng, từ màu đỏ tươi của thời kỳ sung huyết động mạch chuyển sang màu tím sẫm, phù, cảm giác đau giảm.
* Cơ chế thần kinh vận mạch bị tê liệt, các chất gây giãn mạch ứ lại nhiều hơn tại ổ viêm.

c. Ý nghĩa:

* Không có co mạch thì sẽ không có chuỗi phản ứng dây chuyền tiếp theo.
* Sung huyết động mạch tạo điều kiện cho thực bào, cung cấp O2 và glucose để tạo năng lượng cho hoạt động thoát mạch, di chuyển và thực bào của bạch cầu.
* Sung huyết tĩnh mạch - ứ máu giúp dọn sạch ổ viêm, chuẩn bị cho quá trình sửa chữa, cô lập ổ viêm, ngăn cản sự lan rộng của tác nhân gây bệnh, đồng thời tăng cường quá trình sửa chữa.

# Trình bày sự thực bào trong viêm (tế bào tham gia, các giai đoạn, ý nghĩa).

* Thực bào là hiện tượng các tế bào thực bào nuốt, tiêu hủy các vi sinh vật, các tế bào, các thể vật chất khác.
* Đối tượng bị thực bào vi khuẩn, các mảnh tế bào, các tế bào của tổ chức bị chết, các phần tử lạ.

a. Tế bào thực bào:

* Bạch cầu trung tính: Lưu hành trong máu độ 12h, vào mô sống được vài ngày, khả năng chịu đựng tình trạng nhiễm toan tại ổ viêm kém.
* Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào:
* Bạch cầu đơn nhân có nguồn gốc từ tủy xương, sau khi trưởng thành, nó lưu hành trong máu 1 đến 2 ngày rồi vào mô, biệt hóa thành đại thực bào, tại mô nó có thể sinh sản.
* Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào có khả năng loại bỏ một cách hiệu quả các vật lạ, chịu được pH thấp tại ổ viêm. Các đại thực bào có khả năng hợp lại thành những tế bào lớn hơn để có thể thực bào các đối tượng lớn.
* Đại thực bào còn tiết chất kích thích tăng sinh bạch cầu trung tính, bạch cầu đa nhân ở tủy xương và chất kích thích sự tăng sinh tế bào, giúp cho quá trình lành vết thương.
* Bạch cầu ái toan: Có thể làm mòn lớp màng ngoài của ký sinh trùng và các tế bào ký chủ. Ngoài ra, nó còn có tác động điều hòa và kiểm soát quá trình viêm.

b. Các giai đoạn:

* Các chất hóa hướng động được phóng thích liên tục ở nơi có sự xâm nhập của vi khuẩn giúp cho bạch cầu trung tính nhận biết và tiến đến vị trí viêm.
* Bạch cầu tiếp cận đối tượng thực bào. Các chân giả vươn tới quanh đối tượng thực bào, bọc kín chúng, hình thành không thực bào (phagosom). Sau đó, lysosom tiến tới hòa màng để tạo ra phagolysosom, giải phóng vào đó các chất trong lysosom để tiêu hủy đối tượng.
* Hai cơ chế chính giúp tiêu diệt yếu tố gây viêm:
* Cơ chế không phụ thuộc oxy nhờ hoạt động của các enzyme trong lysosom như hydrolase acid.
* Cơ chế phụ thuộc oxy nhờ hoạt động của các enzyme oxydase.

c. Thực bào:

* Khi đối tượng bị thực bào, có thể xảy ra 5 khả năng:
* Nó bị tiêu đi nhờ vai trò của lysosom.
* Nó không bị tiêu hủy mà tồn tại lâu trong tế bào (như bụi than trong thực bào ở phổi gây bệnh bụi than, chất hemosiderin ở gan trong bệnh xơ gan nhiễm sắt).
* Nó có thể bị nhả ra mà tế bào thực bào không chết.
* Nó không bị tiêu hủy mà có thể theo thực bào đi nơi khác gây những ổ viêm mới (như trong bệnh lao mạn tính).
* Nó làm chết thực bào nhu vi khuẩn lao hay liên cầu khuẩn.

d. Ý nghĩa:

* Giúp tiêu diệt yếu tố gây viêm.
* Sự bám mạch của bạch cầu góp phần gây sung huyết tĩnh mạch, giúp khu trú ổ viêm.
* Với các đối tượng không tiêu hoá được, bạch cầu sẽ bắt giữ chờ các tác nhân khác xử lý.
* Dọn dẹp ổ viêm, tạo điều kiện cho quá trình tăng sinh tế bào và hàn gắn vết thương.

# Nêu ý nghĩa hai mặt của phản ứng viêm và cho biết bài học rút ra về thái độ xử trí trước phản ứng viêm.

a. Ý nghĩa của phản ứng viêm:

* Viêm không chỉ được coi là một quá trình bệnh lý mà hơn thế nữa phải coi nó là phản ứng bảo vệ cơ thể, vì:
* Trung hòa, làm yếu hoặc diệt nhân tố gây viêm.
* Bao vây, ngăn chặn sự lan tràn của nhân tố viêm.
* Ăn vật lạ, vi sinh vật gây bệnh và tế bào chết nhờ thực bào.
* Phân hủy và tiêu những tế bào chết thải trừ theo đường mạch máu.

b. Nguyên tắc xử trí ổ viêm:

* Không làm giảm phản ứng viêm bằng corticoid, chườm lạnh, chất ức chế chuyển hóa glucid, v.v nếu viêm không gây rối loạn nặng chức năng cơ quan (vì điều đó sẽ ảnh hưởng xấu tình trạng chung của bệnh nhân, gồm cả khả năng sống).
* Tạo điều kiện tốt cho ổ viêm tiến triển theo chiều hướng có lợi, hạn chế những mặt xấu của viêm (nhiễm toan, đau đớn, v.v) nếu cần, giúp cơ thể loại trừ các hậu quả đó.
* Điều trị nguyên nhân gây viêm hơn là điều trị triệu chứng viêm. Điều này được áp dụng nhất trong viêm do nhiễm khuẩn (dùng kháng sinh thích hợp về chủng loại, liều lượng và thời gian).

# Nêu định nghĩa, nguyên nhân phản ứng sốt và đặc điểm điều hoà nhiệt xảy ra qua các giai đoạn của sốt.

a. Định nghĩa :

* Sốt là trạng thái cơ thể tăng thân nhiệt chủ động do trung tâm điều hòa nhiệt bị tác động bởi các nhân tố gọi là chất gây sốt, đưa đến kết quả tăng sinh thân nhiệt kết hợp giảm thải nhiệt.

b. Nguyên nhân:

* Do trung tâm điều hòa nhiệt bị tác động bởi chất gây sốt. Có hai loại chất gây sốt:
* Chất gây sốt ngoại sinh: Từ ngoài vào cơ thể, thường là sản phẩm của vi khuẩn (nội độc tố LPS-lipopolysaccharid, ngoại độc tố), ngoài ra còn có các sản phẩm của nấm, virus, kí sinh trùng.
* Chất gây sốt nội sinh: Các cytokin do bạch cầu (chủ yếu là đại thực bào) sinh ra (hàng đầu là IL-1, IL-6, TNF- α), thông qua PGE2 tác động lên thụ thể ở trung tâm điều nhiệt gây ra sốt.

c. Đặc điểm điều hòa thân nhiệt xảy ra qua các giai đoạn của sốt:

1. Giai đoạn sốt tăng:

* Sinh nhiệt tăng, thải nhiệt giảm gây mất cân bằng nhiệt.
* Biểu hiện lâm sàng: Sởn gai ốc, tăng chuyển hóa, tăng chức năng hô hấp, tăng hấp thu O2 từ 3-4 lần. Đồng thời có phản ứng giảm thải nhiệt, gồm co mạch da (da nhợt, giảm tiết mồ hôi), tìm tư thế phù hợp, đòi đắp chăn, v.v. Trường hợp chất gây sốt có tác dụng mạnh, còn có cả rung mình, ớn lạnh, rét run, khiến thân nhiệt tăng nhanh.
* Giai đoạn này, sử dụng thuốc hạ nhiệt hầu như không có tác dụng, chườm lạnh cũng ít hiệu quả, chỉ làm mất thêm năng lượng cơ thể.

2. Giai đoạn sốt đứng:

* Thân nhiệt ổn định ở mức cao, sinh nhiệt không tăng hơn nhưng thải nhiệt bắt đầu tăng đạt mức cân bằng với sinh nhiệt.
* Biểu hiện lâm sàng: Da từ tái trở nên đỏ, nóng nhưng khô (không mồ hôi); thân nhiệt ngoại vi tăng do mạch ngoại biên bắt đầu giãn (giúp thải nhiệt); hô hấp, tuần hoàn, hấp thu oxy đều giảm so với giai đoạn đầu nhưng vẫn ở mức cao hơn so với bình thường 1,5-2 lần.
* Lúc này có thể làm tăng thải nhiệt (chườm lạnh), hoặc dùng thuốc hạ thân nhiệt để hạn chế, nếu thân nhiệt đe dọa lên quá cao.

3. Giai đoạn sốt lui:

* Sinh nhiệt bị ức chế để trở về bình thường, thải nhiệt tăng rõ, nhờ vậy thân nhiệt trở về bình thường.
* Biểu hiện lâm sàng: Hấp thu oxy và mức chuyển hóa trở về mức tối thiểu, giãn mạch ngoại vi, vã mồ hôi, tăng bài tiết nước tiểu (ngoài ra có thể tụt huyết áp, giảm thân nhiệt nhanh và nhiễm lạnh nếu gặp điều kiện thuận lợi).

# Trình bày cơ chế gây sốt.

* Chất gây sốt ngoại sinh từ ngoài vào cơ thể sẽ kích thích đại thực bào sinh ra chất gây sốt nội sinh. Chất gây sốt nội sinh tác động lên vùng dưới đồi thông qua tuyến protagladin E2, tác động lên thụ thể của nó làm thay đồi điểm đặt điều hòa thân nhiệt cao hơn bình thường. Nghĩa là trung tâm phản ứng với điểm nhiệt 37oC là bị nhiễm lạnh và điều chỉnh nhiệt độ cơ thể theo hướng tăng sinh nhiệt kết hợp giảm thải nhiệt.
* Ngoài tác nhân gây sốt tác động lên thì phản ứng sốt còn chịu ảnh hưởng của vỏ não, hormon, thần kinh.

# Trình bày những thay đổi chức phận trong sốt.

a. Thay đổi chức năng thần kinh:

* Khi sốt có thể có những rối loạn ở hệ thần kinh với các biểu hiện như nhức đầu, chóng mặt, nhức mỏi toàn thân, mê sảng, ở trẻ con có thể có co giật. Các biểu hiện này tùy thuộc vào tác nhân gây sốt và tính phản ứng của cơ thể.

b. Thay đổi chức năng tuần hoàn:

* Nhịp tim tăng, thường thân nhiệt tăng 1oC thì nhịp tim tăng 8-10 nhịp/phút.
* Huyết áp không tăng vì có giãn mạch bù lại. Tuy nhiên ở giai đoạn ba, khi cơ thể đào thải nhiều nước, làm giảm mạnh khối lượng tuần hoàn, có thể biến chứng tụt huyết áp nếu đứng dậy đột ngột.

c. Thay đổi hô hấp:

* Trong sốt, nhu cầu O2 tăng, vì vậy có sự tăng thông khí, tăng hô hấp.

d. Rối loạn tiêu hóa:

* Hệ tiêu hóa giảm chức năng toàn bộ, giảm nặng hay nhẹ tùy thuộc vào mức tăng thân nhiệt trong sốt. Các dấu hiệu của rối loạn tiêu hóa thường đến sớm như:
* Giảm tiết mọi dịch (nước bọt, dịch dạ dày, tụy, mật, ruột) gây đắng miệng, lưỡi trắng, chán ăn, khó tiêu.
* Giảm co bóp và giảm nhu động khiến lâu tiêu, đầy bụng, táo bón.
* Giảm hấp thu.

e. Thay đổi tiết niệu:

* Giai đoạn thứ nhất: Do tăng tuần hoàn qua thận và co mạch ngoại vi nên tạm tăng bài tiết nước tiểu.
* Giai đoạn thứ hai: Giảm rõ rệt lượng nước tiểu và mồ hôi do tác dụng của ADH.
* Giai đoạn thứ ba: Hết tác dụng của ADH, nên tiết nhiều nước tiểu và mồ hôi.

f. Thay đổi chức năng nội tiết:

* Trong sốt sẽ làm tăng thyroxin, adrenalin, noradrenalin làm tăng chuyển hóa, tăng thân nhiệt, đặc biệt chuyển hóa glucid.
* Tăng aldosteron và ADH làm tăng giữ nước và muối.
* Tăng tạo corticoid và ACTH giúp chống viêm và dị ứng.

g. Tăng chức năng gan:

* Trong sốt, chuyển hóa tại gan tăng: tăng tân tạo glucose, tăng tổng hợp protid (enzym, kháng thể, bổ thể, yếu tố đông máu, v.v), tăng khả năng chống độc, v.v.

h. Tăng chức năng miễn dịch:

* Tăng yếu tố kích thích sản sinh tế bào thực bào (đa nhân trung tính), tăng tạo bổ thể, tăng tạo kháng thể.

# Cho biết ý nghĩa của phản ứng sốt và thái độ thực tế xử trí khi gặp một trư­ờng hợp bệnh nhân sốt.

a. Ý nghĩa:

* Ý nghĩa về mặt bảo vệ: Sốt là phản ứng toàn thân mang tính bảo vệ: Nó hạn chế quá trình nhiễm khuẩn qua sự kích thích hệ miễn dịch và tăng chuyển hóa, tăng khả năng chống độc.
* Ý nghĩa về mặt tiêu cực: Chỉ khi sốt cao và kéo dài, hoặc sốt ở những cơ thể suy yếu, thiếu dự trữ mới dễ gây rối loạn chuyển hóa, rối loạn các chức phận cơ quan, cạn kiệt dự trữ, gây nhiều hậu quả xấu như suy kiệt, nhiễm độc thần kinh, suy tim, mê sảng và co giật ở trẻ nhỏ, v.v.

b. Thái độ xử trí:

* Duy trì một phản ứng bảo vệ tự nhiên của cơ thể; không hạ nhiệt vô nguyên tắc nếu sốt không tỏ ra nguy hiểm, không gây hậu quả đối với diễn biến và tiên lượng bệnh.
* Giúp cơ thể chịu đựng được các hậu quả xấu của sốt (nếu xuất hiện) và khắc phục hậu quả (bù nước, trợ tim, bổ sung vitamin, v.v) hơn là cắt sốt.
* Chỉ can thiệp hạ sốt nếu có hậu quả lớn, quá sức chịu đựng của cơ thể. Kỷ nguyên kháng sinh giúp thầy thuốc xử lý bệnh nhiễm khuẩn dễ dàng hơn trước, nhưng cũng làm họ kém hiểu biết bệnh sinh của sốt để xử lý sốt.

# Nêu đặc điểm và hậu quả của mất nư­ớc do ra nhiều mồ hôi và mất n­ước do ỉa lỏng cấp nặng.

a. Mất nước do vã mồ hôi:

* Đặc điểm:
* Lượng mồ hôi thay đổi rất lớn, dao động từ 0,2–2l/24h, phụ thuộc vào thời tiết, điều kiện lao động và cường độ lao động.
* Mồ hôi có tính chất nhược trương, nhưng nồng độ điện giải cũng rất dao động, trong đó Na+ 10–80mEq, Cl- 5-65mEq, tùy thuộc vào sự thích nghi, rèn luyện.
* Lao động trong điều kiện nóng, độ ẩm cao và ít thông khí, mồ hôi có thể mất 3-4l/h.
* Sự bù đắp nước trong mất mồ hôi thường dễ dàng nhưng khi mất trên 5l thì bù nước và bù đắp thêm muối.
* Hậu quả:
* Tình trạng gian bào nhược trương dẫn đến nước vào tế bào gây rối loạn chuyển hóa, tổn thương tế bào giống như khi ngộ độc nước.
* Biểu hiện mau mệt mỏi, vã mồ hôi, uể oải, nhức đầu, nhịp tim nhanh, buồn nôn, lú lẫn.

b. Mất nước do ỉa lỏng cấp:

* Đặc điểm:
* Cơ thể mất nước nhanh, nhiều qua phân. Nếu mất từ 5% trọng lượng cơ thể trở lên là bắt đầu có biểu hiện rối loạn.
* Mất nước do ống tiêu hóa cơ thể:
* Mất nước cấp diễn vói lượng rất lớn.
* Mất dịch mật, dịch ruột, dịch tụy làm hao hụt nhanh chóng lượng kiềm của cơ thể gây nhiễm toan rất nặng (hội chứng suy sụp tuần hoàn nặng, huyết áp giảm, hận không bài tiết).
* Rối loạn chuyển hóa nặng càng làm nhiễm toan nặng hơn.
* Hậu quả:
* Rối loạn huyết động: do giảm khối lượng tuần hoàn.
* Nhiễm toan nặng do trụy tim mạch, thiếu O2, rối loạn chuyển hóa, rối loạn hấp thu, ứ đọng sản phẩm độc, sản phẩm toan, mất dịch kiềm.
* Nhiễm độc thần kinh do thiếu O2, nhiễm độc, nhiễm toan. Thần kinh bị nhiễm độc tác dụng lại tuần hoàn hô hấp hình thành vòng xoắn bệnh lý.

**PHẦN II. SINH LÝ BỆNH CƠ QUAN**

# Trình bày cơ chế bệnh sinh của loét dạ dày - tá tràng.

* Loét dạ dày – tá tràng là hậu quả của sự mất cân bằng giữa yếu tố bảo vệ và yếu tố tấn công, trong đó yếu tố tấn công ưu thế hơn.
* Loét dạ dày tá tràng có thể do:
* Yếu tố tấn công trội lên: Tăng tiết HCl và pepsin. Trong loét, pepsin có khả năng phá hủy bề mặt lớp chất nhày bao phủ niêm mạc, tạo điều kiện cho H+ của acid khuếch tán sâu vào niêm mạc dạ dày. Một khi lớp nhầy bị phá vỡ và niêm mạc bị H+ làm tổn thương thì pepsin có điều kiện phối hợp làm nặng thêm các tổn thương tại ổ loét.
* Yếu tố bảo vệ suy giảm:
* Lớp nhày: Dạng gel kiềm, phủ trên bề mặt, bảo vệ niêm mạc dạ dày khỏi sự phá hủy của HCl và pepsin.
* HCO3- : Có vai trò trung hòa lượng acid thấm qua lớp nhày bảo vệ.
* Sự tưới máu phong phú: Để vận chuyển một phần HCl đi, đồng thời cung cấp HCO3- và nguyên liệu để hàn gắn tổn thương ở niêm mạc dạ dày.
* Sự tái tạo và hàn gắn: Những tổn thương ở niêm mạc dạ dày do yếu tó tấn công gây ra được hàn gắn ngay tức khắc, kể cả khi nồng độ H+ trong dịch vị tăng gấp 5 lần.
* Prostaglandin (PG): Có tác dụng khuếch đại và điều phối các yếu tố bảo vệ, tăng quá trình hàn gắn ở dạ dày.

Khi các yếu tố bảo vệ suy giảm, sẽ dẫn tới loét dạ dày – tá tràng.

* Vừa tăng yếu tố tấn công, vừa giảm yếu tố bảo vệ: Ví dụ nhiễm Helicobacter Pylori (HP - xoắn khuẩn gram âm) ký sinh ở niêm mạc dạ dày. Cơ chế gây loét dạ dày của HP:
* Gây tổn thương qua phản ứng viêm tại chỗ: Enzym urease của HP tạo ra một lượng lớn NH3 giúp trung hòa acid, tạo môi trường trung tính xung quanh vi khuẩn. Đồng thời NH3 cũng gây độc trực tiếp đối với tế bào niêm mạc dạ dày. Các enzym protease, catalase, lipase của HP phân giải chất nhày, giúp chúng xâm nhập sâu vào niêm mạc. HP còn tiết ra “độc tố tế bào gây hốc” (VaC) gây độc và phá hủy tế bào.
* Gây tổn thương qua cơ chế miễn dịch: HP kích thích lympho B sản xuất IgE đến bám và hoạt hóa tế bào mast ở niêm mạc dạ dày làm vỡ tế bào, giải phóng histamin (gây tăng co bóp, tiết dịch) gây loét càng nặng.

# Nêu các nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của ỉa lỏng cấp.

* Tiêu lỏng là tình trạng phân chứa nhiều nước. Phân ở dạng nhão (không thành khuôn) hay dạng lỏng tùy thuộc tỷ lệ nước trong phân. Tiêu lỏng bao gồm tiêu lỏng cấp và mạn.

a. Nguyên nhân tiêu lỏng cấp:

* Tổn thương thực thể ở tế bào niêm mạc ruột như:
* Viêm: Do vi sinh vật, vi khuẩn và độc tố của chúng; mất cân bằng vi khuẩn thường trú tại ruột (một số vi khuẩn ruột già lên sống ở ruột non, v.v).
* Độc chất (vào hoặc thải bằng đường tiêu hóa); dị ứng tại ruột.
* Thiếu dịch và enzym tiêu hóa:
* Thiếu acid trong vô toan dạ dày.
* Thiếu enzym tụy do viêm tụy mạn, tắc ống tụy.
* Thiếu muối mật do suy gan, tắc mật.
* Thiếu dịch ruột do viêm teo ruột, cắt đoạn ruột dài.
* Thiếu bẩm sinh một số enzym tiêu hóa.
* U ruột, u manh tràng, ung thư dạng carcinoide.
* Bệnh lý ngoài ruột: Viêm phúc mạc, viêm ruột thừa.

b. Cơ chế tiêu lòng cấp:

* Cơ chế tăng tiết dịch: Đây là cơ chế hay gặp trong viêm ruột, nước được tiết ra từ niêm mạc ruột tăng gấp nhiều lần mức bình thường. Đặc biệt là trong viêm ruột cấp do nhiễm khuẩn (phẩy khuẩn tả, virus, v.v), nhiễm độc (như thức ăn ôi thiu, nấm độc, arsen) gây mất nước cấp. Trong tiêu chảy mạn (viêm do amip, giun sán) thì cơ chế tăng tiết dịch ít quan trọng hơn.
* Cơ chế tăng co bóp: Làm thức ăn qua ruột nhanh mà lại không kịp tiêu hóa. Cơ chế này thường gặp ở các trường hợp viêm ruột nhiễm khuẩn hoặc vô toan dạ dày, thiếu các dịch tiêu hóa (tụy, mật, v.v), thức ăn ở dạng thô làm tăng áp lực thẩm thấu ở ruột với các dấu hiệu sôi bụng, phân sống, lổn nhổn.
* Cơ chế giảm hấp thu: Khiến lượng nước thải theo phân tăng lên. Cơ chế này thường gặp trong viêm ruột do các nguyên nhân khác nhau, cắt đoạn ruột quá dài, rối loạn cân bằng vi khuẩn.

# Trình bày nguyên nhân, cơ chế những thay đổi về l­ượng n­ước tiểu trong các bệnh thận.

* Số lượng nước tiểu 24h của người bthg dao động từ 0.5-2l, phụ thuộc vào nhiều yếu tố: sự thải nước qua mồ hôi và hơi thở (thời tiết), điều kiện và cường độ lao động, chế độ ăn nhiều hay ít nước và khả năng cô đặc nước tiểu của ống thận.
* Tùy số lượng nước tiểu bài tiết ra trong 24h mà người ta chia ra đa niệu, thiểu niệu, vô niệu.

a. Đa niệu:

* Lượng nước tiểu > 2l/24h.
* Cơ chế do tăng áp lực lọc ở cầu thận hoặc do giảm khả năng tái hấp thu của ống thận. Ví dụ khi uống nước nhiều, dùng thuốc lợi tiểu, ít mồ hôi (trời lạnh), v.v.
* Nguyên nhân:
* Nguyên nhân tại thận:
* Xơ thận, đa số gặp ở người già, hoặc bệnh nhân viêm kẽ thận mạn tính, viêm bể thận mạn tính: tổn thương viêm quanh ống thận gây ảnh hưởng xâu tới chức năng hấp thu natri và nước của nó.
* Bệnh tiểu nhạt (thể ngoại biên): Tế bào ống thận kém nhạy cảm với ADH, là một thể hiếm gặp của tiểu nhạt.
* Nguyên nhân ngoài thận:
* Bệnh tiểu nhạt (thể trung tâm): Lượng ADH giảm sút do vùng dưới đồi và tuyến yên kém sản xuất. Có thể bài tiết 25l nước tiểu mỗi ngày do ống lượn xa hầu như không tái hấp thu nước.
* Đa niệu thẩm thấu: Do tăng áp suất thẩm thấu trong lòng ống thận gây cản trở sự hấp thu nước. Ví dụ có thể gặp trong bệnh tiểu đường, khi truyền dung dịch manitol, hoặc khi sử dụng các thuốc lợi tiểu thẩm thấu, v.v.

b. Thiểu niệu:

* Khi lượng nước tiểu < 0.4l/24h.
* Cơ chế giảm lọc, tăng tái hấp thu, giảm lưu lượng lọc.
* Nguyên nhân:
* Trước thận: Đói nước, mất nước, mất máu, xơ vữa động mạch thận, v.v dẫn tới giảm áp lực lọc và lưu lượng máu ở cầu thận.
* Tại thận: Trong bệnh viêm cầu thận, cơ chế thiểu niệu do các cầu thận ứ đọng máu, cạn huyết tương tại chỗ để hình thành dịch lọc, trong khi khả năng hấp thu của ống thận vẫn tương đối bình thường; trong viêm ống thận, tế bào ống sưng phù hoặc bong ra, gây hẹp hoặc bị tắc ống then, lưu lượng qua thận rất kém.
* Sau thận: Sỏi, u có thể gây tắc nghẽn đường tiết niệu.

c. Vô niệu:

* Mức độ nặng nhất của thiểu niệu là khi hoàn toàn không có nước tiểu tiết xuống bang quang. Trên lâm sàng, khi lượng nước tiểu < 0,3l/24h được coi là vô niệu.
* Nguyên nhân:
* Trước thận mất nước nặng.
* Tại thận: viêm cầu thận cấp diễn, viêm ống thận nặng nề.
* Sau thận tắc từ đài- bể thận trở xuống, v.v.

# Trình bày nguyên nhân, cơ chế những thay đổi về chất lượng của nư­ớc tiểu trong các bệnh thận.

* Bình thường nước tiểu có màu vàng nhạt, mùi khai nhẹ, tỷ trọng 1.080, chứa một số chất chính như clorua, phosphat, sulphat, ure, acid uric, v.v một vài trụ trong, một số tế bào lát của đường tiết niệu và bàng quang. Có rất ít hồng cầu và bạch cầu. Trong nhiều trường hợp bệnh lý của thận và ngoài thận, không những số lượng các chất trên tăng cao mà còn xuất hiện một số thành phần khác mà nước tiểu bình thường không có.

a. Protein niệu:

* Người bình thường có khoảng 50-100mg/24h. Nếu có trên 150mg/24h thì được coi là có protein niệu.
* Cơ chế:
* Màng cầu thận tổn thương lọt protein.
* Ống thận tổn thương không tái hấp thu.
* Nguyên nhân:
* Nguyên nhân trước thận: Khi trong máu xuất hiện những phân tử protein kích thước đủ nhỏ để có thể lọt qua cầu thận với số lượng vượt quá khả năng tái hấp thu của ống thận. Ví dụ bệnh đa u tủy xương
* Nguyên nhân tại thận:
* Do lỗ lọc cầu thận rộng ra. Ví dụ bệnh viêm cầu thận, đôi khi còn gặp do đứng lâu (ở người có thai hoặc có bất thường về tư thế cột sống).
* Do ống thận nếu chức năng tái hấp thu protein kém, sẽ thấy lượng protein mất theo nước tiểu tăng lên, nhất là các protein có kích thước tương đối lớn.
* Nguyên nhân sau thận: Do tổn thương hoặc viêm đường dẫn niệu khiến protein từ ổ tổn thương hoặc từ máu trong ổ viêm lọt vào. Tuy nhiên trường hợp này protein niệu ít quan trọng mà nổi bật là các thành phần bất thường khác trong nước tiểu như: hồng cầu, bạch cầu, tế bào viêm, v.v.

b. Hồng cầu niệu:

* Cơ chế:
* Tổn thương gây vỡ mạch máu ở đường tiết niệu.
* Tăng tính thấm mạch ở mao mạch lọt máu ra ngoài.
* Nguyên nhân:
* Nguyên nhân trước thận: Rất hiếm, có thể gặp trong bệnh cảnh rối loạn đông máu nặng nề, gây xuất huyết toàn thân và nhiều nội tạng, gồm cả thận.
* Nguyên nhân tại thận: Khi tổn thương bất kì đoạn nào của nephron đều có thể làm máu chảy vào lòng ống thận. Ví dụ viêm cầu thận, viêm kẽ thận, viêm ống thận, v.v.
* Nguyên nhân sau thận: Do vỡ mạch máu vào đường dẫn niệu; hay gặp khi có sỏi, viêm nhiễm ở bể- đài thận, niệu quản, bàng quang và niệu đạo; hoặc do chấn thương.

c. Trụ niệu:

* Cấu trúc vi thể trong nước tiểu có hình trụ, do protein bị đông vón lại theo khuôn của lòng ống thận.
* Điều kiện để xuất hiện trụ:
* Nồng độ protein trong nước tiểu đủ cao.
* Lượng nước tiểu tương đối thấp, chảy chậm trong ống thận để có thời gian hình thành trụ.
* Có những thay đổi hóa lý ở nước tiểu giúp cho protein dễ đông lại (Ví dụ giảm pH).
* Ví dụ bệnh viêm cầu thận, thận hư nhiễm mỡ.

# Nêu khái niệm về suy thận cấp, giải thích cơ chế những thay đổi cơ bản trong máu do suy thận cấp.

a. Khái niệm:

* Suy thận cấp là một hội chứng xuất hiện khi các chức năng đào thải của thận bị suy sụp nhanh chóng do nhiều nguyên nhân cấp tính dẫn đến, gây ứ đọng các chất cặn bã trong máu.
* Tỷ lệ tử vong của bệnh rất cao, nhưng nếu được cứu sống thì hoàn toàn không có di chứng.

b. Những thay đổi cơ bản trong máu do suy thận cấp:

* Ure và creatinin máu tăng.
* Rối loạn thăng bằng nước – điện giải.
* Rối loạn thăng bằng kiềm toan.

c. Cơ chế bệnh sinh:

* Tế bào ống thận tổn thương, thoái hóa và hoại tử, đưa lại các hậu quả:
* Tế bào phồng to, làm chit hẹp hoặc tắc ống thận (vô niệu).
* Tế bào hoại tử, bong ra, làm lấp ống thận, và quan trọng hơn là làm nước tiểu chảy trực tiếp vào máu đem theo chất đào thải.
* Sự ứ trệ cấp diễn nhiều sản phẩm độc: H+, hợp chất nitơ (hội chứng urê – huyết cấp diễn).
* Các chất có hoạt tính của viêm giải phóng vào máu.

# Trình bày các biểu hiện của rối loạn chuyển hoá protid và lipid khi gan bị bệnh.

a. Rối loạn chuyển hóa protid:

* Giảm khả năng tổng hợp protid:
* Giảm tổng hợp albumin (95% albumin huyết tương do gan sản xuất), globulin giảm nhẹ hơn (do globulin còn được tổng hợp bởi bạch cầu lympho B), dẫn đến:
* Tỷ lệ A/G giảm hoặc đảo ngược.
* Làm thay đổi cân bằng keo của huyết tương nên huyết tương dễ bị kết tủa bởi các muối kim loại nặng.
* Giảm tổng hợp các protid tham gia phản ứng gây đông máu như các yếu tố đông máu II, VII, IX, X; các yếu tố chống chảy máu A, B, C, phức hợp prothrombin, fibrinogen. Bệnh nhân suy gan dễ bị xuất huyết dưới da và chảy máu.
* Giảm khả năng phân hủy protid:
* Các polypeptid ngắn và diamin từ ống tiêu hóa không bị cản lại mà vào thẳng trong máu gây tình trạng dị ứng (nổi mẩn, ngứa). Nặng hơn nữa, chúng trực tiếp gây nên hội chứng màng não, thường thấy ở những bệnh nhân hôn mê do suy gan.

b. Rối loạn chuyển hóa lipid:

* Gan không những giúp cho sự hấp thu mỡ qua ống tiêu hóa nhờ mật của nó bài tiết ra mà còn có nhiệm vụ chuyển hóa những mỡ đã hấp thu đưa tới gan qua đường máu. Vì vậy, khi chức phận chuyển hóa lipid của gan bị rối loạn thì có những biểu hiện sau:
* Thiếu muối mật, khiến chế độ ăn nhiều mỡ gây đầy bụng, khó tiêu. Lượng mỡ hấp thu giảm (phân còn mỡ), qua đó gây thiếu các vitamin A, D, E, K cho cơ thể và kèm theo các hậu quả (Ví dụ bệnh khô mắt do thiếu vitamin A, chảy máu do thiếu vitamin K, còi xương do thiếu vitamin D, v.v). Lượng mỡ dự trữ trong cơ thể giảm nhanh do giảm hấp thu và giảm tân tạo mỡ từ protid, glucid. Mô mỡ bị huy động (cạn).
* Mỡ lưu hành trong thành phần các lipoprotein huyết tương cùng với các chất vận chuyển mỡ do tế bào gan tổng hợp, các cholesterol tự do và este hóa cũng giảm.
* Trong tắc mật thì lượng mỡ cũng như cholesterol trong máu đều tăng.
* Cơ chế là do một phần cholesterol bình thường được đào thải ra ruột qua mật, nay bị giữ lại; một phần nữa là do ứ muối mật trong máu làm cho mỡ dễ tan hơn.

Hiện nay, cơ chế ức chế phản hồi trong tuần hoàn gan ruột của acid mật được nói nhiều. Bình thường acid mật tổng hợp từ cholesterol nên khi mật bị ứ lại và ức chế phản hồi quá trình tổng hợp đó, khiến cholesterol trong máu tăng. Đây là 1 chỉ tiêu quan trọng để phân biệt vàng da do tắc mật với vàng da do nguyên nhân khác.

# Trình bày các biểu hiện của rối loạn chuyển hoá glucid, rối loạn chuyển hoá muối nước khi gan bị bệnh.

a. Rối loạn chuyển hóa glucid:

* Giảm khả năng chuyển đường thừa, đường mới hấp thu từ ống tiêu hóa thành glycogen dự trữ ở gan.
* Trong và sau bữa ăn, glucose ở máu chậm được gan thu nhận khiến nồng độ chất này tăng kéo dài trong máu.
* Có thể dùng hai nghiệm pháp để đánh giá khả năng này của gan: Tăng đường máu và glactose niệu.
* Rất dễ bị hạ đường huyết khi xa bữa ăn vì dự trữ glycogen kém.
* Tăng các sản phẩm chuyển hóa trung gian của glucid như lactat, pyruvat. Vì gan suy giảm chức năng nên không sử dụng được vitamin B1 để hình thành coenzym phospho hóa đưa những sản phẩm trên vào vòng Krebs.

b. Rối loạn chuyển hóa muối nước:

* Biểu hiện rối loạn chuyển hóa muối nước trong suy gan là phù.
* Phù do giảm áp lực keo, do tăng áp lực thủy tĩnh (trong trường hợp có tăng áp lực tĩnh mạch cửa) nước bị đẩy ra ngoài lòng mạch. Một cơ chế phụ là do gan giảm khả năng phân huỷ một số hormon như ADH có tác dụng giữ nước, aldosteron giữ muối và kéo theo giữ nước.

# Trình bày các biểu hiện về xét nghiệm của suy gan trư­ờng diễn.

* Suy gan trường diễn hay suy gan mạn tính thường gặp ờ những người bị bệnh kéo dài, nhu mô gan bị tổn thương là ảnh hưởng đến chức năng gan. Tùy theo mức độ tổn thương mà gan có thể suy hoàn toàn hoặc không hoàn toàn, nhưng dù là mức độ nào thì ít nhiều cũng đều gây rối loạn chức năng tiêu hóa, tuần hoàn, nước muối và thần kinh.

a. Rối loạn chức năng tiêu hóa (do thiếu mật dẫn đến):

* Giảm co bóp và tiết dịch của ruột, gây chán ăn, buồn nôn, trướng hơi, đầy bụng, táo bón rồi ỉa lỏng.
* Không nhũ tương hóa được mỡ gây giảm hấp thu mỡ, tạo hiện tượng phân mỡ.
* Giảm nhu động ruột.
* Tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển gây rối loạn hấp thu, dẫn đến suy dinh dưỡng.

b. Rối loạn chức năng tuần hoàn:

* Thiểu năng tim mạch do tăng lưu lượng tuần hoàn (ứ máu), ngộ độc cơ tim.
* Chảy máu (hay gặp), co thể là xuất huyết dưới da hay nội tạng gây nôn ra máu, ỉa ra máu.
* Giảm số lượng hồng cầu do thiếu protein, thiếu sắt, thiếu vitamin B12 và do chảy máu. Giảm số lượng bạch cầu và tiểu cầu do lách tăng hoạt động.
* Thay đổi các thành phần máu: giảm albumin, tăng globulin và tùy nguyên nhân suy gan khác nhau mà gây rối loạn các enzym khác như cholesterase giảm trong xơ gan, viêm gan, gan tim. Phosphatase kiềm tăng trong viêm gan do tắc mật, GOT và GPT, v.v tăng trong trường hợp tổn thương tế bào gan.

c. Rối loạn chức năng thận:

* Do thận bị tổn thương vì các chất độc chung của cơ thể tăng ở những người suy gan nên gây hội chứng gan thận có thiểu niệu, ure máu cao, v.v.

d. Rối loạn chức phận thần kinh:

* Tổ chức thần kinh bị nhiễm độc do các chất độc đối với gan và các chất độc do chính gan không phân hủy được. Biểu hiện của rối loạn thần kinh rất đa dạng, từ nhẹ (run chân tay, rối loạn ý thức, v.v) đến nặng (hôn mê).

# Nêu và phân tích các cơ chế gây phù. Mỗi loại cho một ví dụ minh hoạ.

* Phù là tình trạng tích nước quá mức bình thường trong khoảng gian bào.
* Các cơ chế gây phù:
* Tăng áp lực thủy tĩnh ở lòng mạch:
* Làm cho nước bị đẩy ra khỏi lòng mạch nhiều hơn lượng nước trở về do áp lực thẩm thấu keo của protein.
* Cơ chế này có vai trò quan trọng trong phù do suy tim phải (phù toàn thân, vùng thấp), suy tim trái (phù phổi), chèn ép tĩnh mạch (viêm tắc, có thai), phù đáy mắt (cao huyết áp), đứng lâu (ứ trệ chi dưới), garo…
* Giảm áp lực thẩm thấu keo trong huyết tương:
* Khi đó nước trong mạch bị áp lực thủy tĩnh đẩy ra nhiều, gây phù.
* Cơ chế này gặp ở mọi loại phù có giảm protein huyết tương: phù do suy dinh dưỡng, suy gan, xơ gan, thận nhiễm mỡ (đào thải nhiều protein).
* Tăng tính thấm thành mạch (với protein):
* Làm protein thoát qua vách mạch ra gian bào, làm áp lực thẩm thấu keo ngoài lòng mạch có xu hướng ngang với trong mạch (triệt tiêu lực kéo nước về), do đó áp lực thủy tĩnh tự do đẩy nước ra.
* Ví dụ phù do dị ứng, do côn trùng đốt, trong viêm, trong phù phổi, thiếu O2, ngộ độc, tiêm AgNO3 vào tĩnh mạch.
* Tăng áp lực thẩm thấu gian bào:
* Gây ưu trương, do đó giữ nước.
* Cơ quan đào thải muối chủ yếu là thận, với sự điều hòa của aldosteron.
* Hay gặp trong viêm cầu thận, suy thận mạn và cấp, hội chứng Conn (tăng tiết aldosterol).
* Tắc bạch huyết:
* Lượng nước ra khỏi mao mạch trở về bằng đường bạch huyết không đáng kể. Vì vậy, nếu ứ tắc gây phù thì có đặc điểm: phù chậm, mô xơ kịp tăng nếu phù kéo dài lâu.
* Gặp trong viêm và tắc bạch mạch, bệnh do giun chỉ.

# Nêu nguyên nhân và đặc điểm cơ bản của thiếu máu nh­ược sắc.

a. Nguyên nhân:

* Chảy máu mạn tính, không đủ bù sắt.
* Thiếu sắt do ăn uống kiêng khem ở phụ nữ có thai, sau đẻ.
* Bệnh đường tiêu hóa, gan mật không hấp thu và dự trữ đủ Fe.
* Viêm mạn tính.
* Rối loạn sinh máu ở tủy xương (di truyền, thalassemia).

b. Đặc điểm:

* MCV < 80fl, MCH < 27pg, MCHC giảm, CSNS < 1.
* Nhiều hồng cầu hình nhẫn, nhạt màu, tủy và máu ngoại vi có nhiều hồng cầu ưa base.
* Fe huyết thanh giảm.

c. Cơ chế thiếu máu nhược sắc:

* Tủy xương tổng hợp ADN và phân bào bình thường.
* Tổng hợp Hb giảm ở bào tương (kém tổng hợp Hem do thiếu Fe, thiếu hoặc kém tổng hợp globin).

# Nêu các đặc điểm đặc trưng của thiếu máu tan máu do nguyên nhân tại hồng cầu, nêu nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của một số bệnh lý tiêu biểu cho thiếu máu tan máu do bệnh lý tại hồng cầu.

Thiếu máu tan máu là tình trạng bệnh lý mà đời sống của nhiều hồng cầu bị rút ngắn lại so với đời sống sinh lý bình thường 120 ngày. Hồng cầu bị tan hủy trong lòng mạch hay trong mô liên võng ở lách, gan, tủy xương.

Bệnh lý tan máu tại hồng cầu:

a. Tan máu do rối loạn cấu trúc màng hồng cầu.

* Hồng cầu nhỏ hình cầu di truyền (HS - Heriditary spherocyte):
* Đặc điểm: Hồng cầu mất cấu trúc dạng đĩa, không lõm mà phồng 2 mặt để trở thành hồng cầu hình cầu khiến đường kính nhỏ lại. Do vậy, thay đổi tỷ lệ giữa bề mặt/thể tích, từ đó các hồng cầu này mất tính mềm dẻo, khó biến hình khi qua các mao mạch nhỏ và dễ bị các đại thực bào ở lách bắt giữ, tiêu hủy.
* Nguyên nhân: Do sự thiếu hụt spectrin của lưới protein bề mặt, làm mất tính đàn hồi của màng hồng cầu.
* Hồng cầu hình bầu dục di truyền (HE - Hereditary elliptocytosis):
* Đặc điểm: Hồng cầu hình bầu dục.
* Nguyên nhân: Do spectrin của màng hồng cầu lẽ ra phải ở dạng tetrameric thì nay lại tồn tại ở dạng dimeric. Ngoài ra cũng có những thiếu sót protein khác nữa ở màng.
* Huyết sắc tố niệu kịch phát về đêm (PNH):
* Đặc điểm: Xuất hiện những hồng cầu đặc biệt nhạy cảm với bổ thể (bên cạnh những hồng cầu bình thường), nhất là khi pH giảm xuống (về ban đêm).
* Nguyên nhân: Do nhưng đột biến thân của hồng cầu trong tủy, khiến hồng cầu thiếu nhiều loại protein màng trong đó có loại có chức năng bắt giữ (bất hoạt) thành phần bổ thể C8.

b. Tan máu do rối loạn men hồng cầu:

* Bao gồm các bệnh: Thiếu enzym G6PD, enzym pyruvate kinase.
* Đặc điểm: Hồng cầu bị biến dạng, dễ vỡ khi qua lách, hay khi một dùng một số hóa chất.
* Nguyên nhân: Do thiếu các enzym cần cho hoạt động bình thường của hồng cầu.

c. Tan máu do tổn thương Hb của hồng cầu:

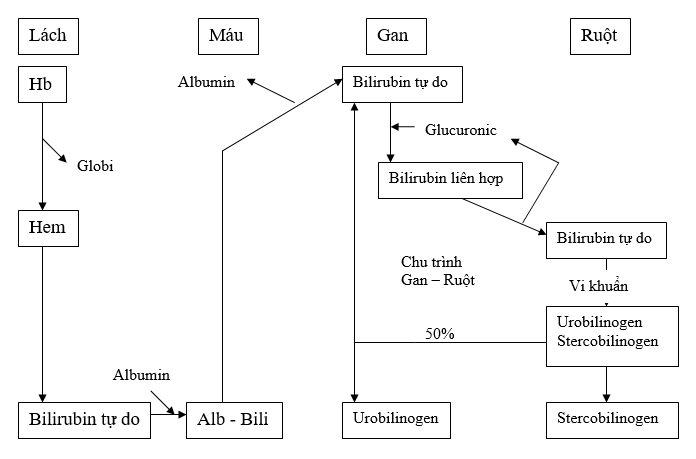
* Rối loạn gen điều hòa (Thalassemia):
* Đặc điểm: Tế bào hồng cầu trong tủy chết rất nhiều, gây thiếu máu. Những tế bào sống sót và trưởng thành thì nhược sắc nặng và cũng dễ bị tan huyết.
* Nguyên nhân: Di truyền, do giảm hoặc không tổng hợp được chuỗi globin α hay β của phân tử Hb. Từ phân tử bình thường là α2β2, nay thành α2α2 hoặc β2β2  không phù hợp để nhân Hem gắn vào.
* Rối loạn gen cấu trúc bệnh HbS, HbE, HbC:
* Nguyên nhân: Thay đổi bộ 3 nucleotid trong ADN làm thay đổi acid amin trong chuỗi polypeptid tạo Hb bất thường và làm hồng cầu dễ vỡ.

# Nêu và giải thích cơ chế của một số đặc điểm chung thường có trong thiếu máu do tan máu.

a. Đặc điểm của thiếu máu tan máu:

* Thiếu máu đẳng sắc do kho sắt không bị mất.
* Tủy xương tăng sinh mạnh: nhiều hồng cầu lưới, hồng cầu đa sắc và ưa acid. Hb niệu, có thể gây tắc ống thận bởi trụ hematin.
* Tăng bilirubin tự do trong máu.
* Da và nước tiểu vàng nhẹ, phân rất sẫm màu.
* Tăng nồng độ sắt trong huyết thanh.

b. Cơ chế của một số đặc điểm:



# Nêu các nguyên nhân, giải thích cơ chế của sự tăng về số lượng có hồi phục các loại bạch cầu trong máu.

Tăng bạch cầu có hồi phục là tình trạng thích nghi của hệ miễn dịch trước các tác nhân. Tùy theo nguyên nhân mà tăng một hoặc vài loại bạch cầu.

Sau khi tăng, số lượng các bạch cầu vẫn có khả năng trở về bình thường.

Không kể các tình trạng tăng bạch cầu trong ăn uống, xúc cảm, hoạt động thể lực (mang tính sinh lý) thì tăng bạch cầu hay gặp nhất là trong viêm, phổ biến là viêm do nhiễm khuẩn và ngay sau đó là viêm do dị ứng. Cuối cùng có thể gặp tăng bạch cầu trong những bệnh phát triển ác tính của chính mô bạch cầu.

a. Tăng bạch cầu trung tính:

* Nguyên nhân:
* Nhiễm khuẩn cấp.
* Nhiễm một số virus.
* Trong các trạng thái hoại tử mô (sau phẫu thuật, nhồi máu cơ tim, bệnh ác tính, lupus ban đỏ, v.v).
* Dùng thuốc glucocorticoid (tăng giai đoạn đầu do huy động).
* Cơ chế: Khi nhiễm khuẩn cấp, nếu biện pháp miễn dịch đặc hiệu chưa hình thành, cơ thể sẽ chống lại vi khuẩn chủ yếu bằng miễn dịch không đặc hiệu, trong đó hàng đầu là thực bào với vai trò báo động của đại thực bào tại chỗ và sau đó là sự huy động chủ yếu của bạch cầu đa nhân trung tính.

b. Tăng bạch cầu ưa acid:

* Nguyên nhân:
* Nhiễm ký sinh vật, nhất là khi chúng sinh trưởng và phát triển ở các mô (nhiễm amip gan, ấu trùng giun đũa lên phổi, v.v).
* Do các bệnh dị ứng.
* Cơ chế: Enzym histaminase và aryl-sulfatase chứa trong hạt của bạch cầu ưa acid có vai trò rất lớn khi phản ứng viêm mạnh quá mức.

c. Tăng bạch cầu ưa base:

* Nguyên nhân: Leukemia tủy mạn tính, xơ tủy, dị sản tủy, mày đay nhiễm sắt.

d. Tăng bạch cầu đơn nhân:

* Nguyên nhân:
* Nhiễm khuẩn như lao, thương hàn, giang mai.
* Nhiễm ký sinh trùng sốt rét, Brucella.

e. Tăng lympho bào:

* Nguyên nhân: Do bị mắc một số bệnh mạn tính, khi đã qua giai đoạn phản ứng tủy xương (tăng dòng có hạt): viêm gan mạn, giang mai, v.v Cũng gặp tăng không đặc hiệu trong một số bệnh do virus như sởi, quai bị, cúm, v.v.

# Nêu một số nguyên nhân gây giảm số lượng, chất lượng của tiểu cầu trong máu và hậu quả nó.

Tiểu cầu là những mảnh nhỏ hình đĩa mỏng tách ra từ bào tương tiểu cầu mẹ trong quá trình nó thoái hóa ở tủy xương. Tiểu cầu không có nhân nhưng có 1 hệ thống enzym phong phú tham gia vào quá trình cầm máu sinh lý.

a. Các nguyên nhân làm giảm tiểu cầu:

* Số lượng:
* Suy tủy: Giảm sinh hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.
* Luekima cấp: Sự tăng lấn áp của dòng bạch cầu.
* Cường lách: Tăng hủy tiểu cầu.
* Nhiễm độc: Hóa chất, thuốc.
* Xuất hiện kháng thể chống tiểu cầu trong máu.
* Chất lượng:
* Số lượng tiểu cầu có thể bình thường nhưng chất lượng tiểu cầu thay đổi khiến thời gian chảy máu kéo dài và cục máu co chậm.
* Bệnh Glanzmann: Di truyền gen lặn, tiểu cầu kém khả năng bám dính, kém ngưng tập khi xử lí với ADP và collagen.
* Bệnh Willbrand: Giảm khả năng bám dính của tiểu cầu.

b. Hậu quả:

* Máu khó đông, cục máu không co lại được.
* Thành mạch kém co thắt khi cầm máu.
* Hay có biến chứng chảy máu dưới da, xuất huyết. Nguy hiểm nhất là khi đứt mạch máu, phẫu thuật.

# Phân biệt hai kiểu rối loạn thông khí hạn chế và thông khí tắc nghẽn về các khía cạnh: Nguyên nhân, bản chất của rối loạn và về thay đổi các thông số thăm dò chức năng hô hấp.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Rối loạn thông khí tắc nghẽn | Rối loạn thông khí hạn chế |
| Bản chất | Do chít hẹp đường dẫn khí làm giảm lưu lượng nhưng thể tích một lần hô hấp vẫn bình thường. | Giảm khối nhu mô phổi tham gia trao đổi khí với môi trường, thể tích một lần hô hấp giảm đi. |
| Đặc điểm | Thở dài ra. | Thở nhanh. |
| Thông số thăm dò chức năng hô hấp | Dung tích sống (VC) bình thường. | VC giảm. |
| Thể tích tối đa/giây (FEV1) giảm. | FEV1 giảm. |
| Chỉ số Tiffeneau giảm | Tiffeneau bình thường. |

# Trình bày khái niệm về suy hô hấp. Nêu một số nguyên nhân thường gặp và các biểu hiện chính của suy hô hấp.

a. Khái niệm:

* Suy hô hấp là tình trạng chức năng của hệ hô hấp ngoài không đảm bảo được yêu cầu cung cấp O2 và đào thải CO2 cho cơ thể.
* Suy hô hấp là tình trạng chức năng của bộ máy hô hấp không duy trì được pO2 và pCO2 trong máu động mạch ở mức bình thường.

b. Biểu hiện và nguyên nhân của suy hô hấp:

* Hô hấp chu kì:
* Kiểu thở bất thường, lặp đi lặp lại có chu kỳ, có thể gặp trong một số bệnh. Tổng quát, đối tượng thở sâu một số nhịp liên tiếp rồi chuyển sang thở nông hoặc tạm ngừng, rồi lặp lại.
* Nguyên nhân:
* Thời gian để máu chuyển lên não bệnh nhân tương đối chậm nên trung tâm hô hấp không phản ứng tức thời với sự thay đổi pCO2 và pO2 ở máu, mà chậm chạp, lệch pha.
* Do sự điều hòa ngược âm tính tăng lên ở vùng kiểm tra nhịp thở, nghĩa là sự thay đổi nhỏ CO2 và O2 ở máu gây ra sự thay đổi lớn hơn về thông khí so với ở người bình thường. Cơ chế này hay gặp ở bệnh nhân tổn thương não, trong đó hô hấp bị ngừng một thời gian ngắn cho đến khi máu có lượng CO2 (rất cao) đủ kích thích trung tâm hô hấp, gây thở sâu. Kiểu thờ này thường báo trước tử vong.
* Tím tái:
* Tình trạng Hb khử ở máu mao mạch từ 10-20% tăng lên ngang mức Hb khử ở tĩnh mạch (30%), khiến da, niêm mạc và những vùng giàu mao mạch ở da có màu tím như màu tĩnh mạch. Như vậy, tím tái là do ứ trệ khí CO2 chứ không phải do thiếu O2.
* Nguyên nhân:
* Tím tái do kém đào thải CO2 (các bệnh phổi, luôn luôn đi kèm thiếu O2).
* Tím tái do ứ trệ tuần hoàn: toàn thân (suy tim phải, v.v), địa phương (thắt garo, v.v).
* Do trộn máu tĩnh mạch vào động mạch.
* Do đa hồng cầu (mật độ dày đặc nên khi qua phổi nhiều hòng cầu không có cơ hội đào thải CO2), do độc chất làm thay đổi màu của Hb (methemoglobin, sulfhemoglobin).

c. Khó thở:

* Có thể khó thở thật sự do tắc nghẽn đường hô hấp (hen, nghẹn, dị vật, v.v).
* Có thể chỉ là khó thở cảm giác như có vật nặng đè lên ngực (nhưng đường hô hấp vẫn hoàn toàn thông thoáng).
* Cả hai trường hợp có cơ chế chung là sự đáp ứng tối đa của cơ hô hấp chưa đạt mức yêu cầu của các tín hiệu thần kinh do trung tâm hô hấp phát ra. Cụ thể, sự ứ trệ CO2 (hay kết hợp với thiếu O2) sẽ kích thích mạnh mẽ trung tâm hô hấp (vùng điều hòa, ở cao), tín hiệu từ vùng này đòi hởi các cơ hô hấp tăng cường hoạt động, nếu các cơ đã cố gắng hết mức vẫn không đáp ứng đủ sẽ xuất hiện cảm giác khó thở.

# Trình bày những điểm cơ bản về cơ chế bệnh sinh của xơ vữa động mạch.

a. Khái niệm:

* Xơ vữa động mach là sự tích đọng cholesterol dưới lớp áo trong của động mạch, làm vách mạch dầy lên (thu hẹp lòng mạch); tiếp đó là sự lắng đọng Ca2+ đưa đến thoái hóa, loét, sùi do thiếu nuôi dưỡng và làm mô xơ phát triển tại chỗ; sự loét và sùi khiến nội mạc mất sự trơn nhẵn, tạo điều kiện cho tiểu cầu bám vào và khởi động quá trình đông máu (hình thành huyết khối gây tắc mạch), giảm tính đàn hồi thành mạch, động mạch dễ vỡ.

b. Cơ chế bệnh sinh (do rối loạn chuyển hóa cholesterol):

* Lipid không tan trong nước. Lipid lưu hành trong máu và dịch sinh vật, bao gồm chủ yếu là cholesterol, triglyceride, phospholipids và một số acid béo tự do. Lipid liên kết với protein đặc hiệu tạo nên các phân tử lipoprotein có khả năng hòa tan trong nước và là dạng vận chuyển của lipid trong máu tuần hoàn.
* Lipoprotein gồm Chylomicron, VLDL, LDL, IDL, HDL:
* LDL rất giàu cholesterol và cholesterol este. Chức năng của nó là vận chuyển cholesterol cho các mô, do vậy thường gây lắng đọng ở thành mạch. Cholesterol trong LDL là nguyên nhân chính tham gia vào sự phát triển các mảng xơ vữa động mạch ở thành động mạch.
* HDL vận chuyển cholesterol ở các mô ngoại vi về gan, và ở gan chúng được thoái hóa thành acid mật. Do vậy lượng HDL thấp thì khả năng bị xơ vữa động mạch nhiều hơn.
* LDL tăng lên do hai cơ chế:
* Khẩu phần ăn quá thừa chất này, đến mức vượt nhu cầu tối đa của các tế bào và sự đào thải theo đường mật không xuể.
* Các tế bào thiếu thụ thể để tiếp nhận cholesterol thường là do di truyền.
* Ngoài ra còn có nhiều yếu tố thuận lợi cho sự xuất hiện và phát triển xơ vữa động mạch thiếu vitamin C, thiếu thyroxin (làm chậm thoái hóa cholesterol); giảm hoạt tính hệ enzym heparin-lipase, các stress, tăng tiết adrenalin và giảm đường huyết kéo dài, bệnh cao huyết áp, v.v.

# Trình bày những thay đổi chỉ tiêu hoạt động của tim khi tim suy. Phân tích cụ thể cơ chế sự thay đổi một số các chỉ tiêu trên.

a. Giảm cung lượng và lưu lượng:

* Khi tim đã suy tức là khả năng co bóp của cơ tim giảm, tim không đẩy hết lượng máu bình thường và hệ động mạch, do đó cung lượng tim giảm. Cụ thể:
* Gây ứ đọng máu ở phía trên tim.
* Dày thất.
* Hệ thần kinh trung ương được kích thích làm cho nhịp tim tăng lên, sức co bóp của cơ tim mạnh lên, co mạch ngoại vi.

b. Tăng thể tích máu:

* Trong suy tim, thể tích máu tăng. Khi tim suy co bóp yếu, không đẩy hết máu ra khỏi tim, cho nên máu về tim không đầy đủ sẽ ứ lại ở hệ tĩnh mạch. Máu ứ trệ nên qua thận ít, chức năng lọc của cầu thận giảm, dẫn tới giữ nước và điện giải, do đó thể tích máu tăng. Mặt khác, trong suy tim, cơ thể luôn bị thiếu O2, tủy xương bị kích thích tăng sinh hồng cầu, càng làm cho thể tích máu tăng.

c. Giảm tốc độ máu chảy:

* Trong suy tim, khi co bóp của tim giảm nên máu chảy chậm, đặc biệt ở hệ tĩnh mạch. Do đó, máu ứ ở phổi trong suy tim trái và máu ứ ở hệ tĩnh mạch ngoại vi trong suy tim phải.

d. Thay đổi huyết áp:

* Trong suy tim, lưu lượng tim giảm do thể tích máu trở về giảm và sức co bóp của cơ tim giảm, đồng thời sức cản ngoại vi cũng giảm do có giãn mạch làm huyết áp động mạch giảm.
* Huyết áp tĩnh mạch tăng do ứ máu.

e. Công và hiệu suất tim giảm:

* Công suất của tim (W) phụ thuộc vào huyết áp động mạch trung bình (P) và lưu lượng tâm thu (Q): W = P.Q.
* Do P giảm, Q giảm dẫn đến W giảm.
* Khi suy tim, W giảm đồng thời tim thường đập nhanh, tiêu thụ O2 nhiều hơn, kết quả là hiệu suất tim giảm.

# Trình bày cách phân loại tăng huyết áp, nêu các nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp thứ phát. Giải thích cơ chế những hậu quả và biến chứng của tăng huyết áp nói chung.

a. Phân loại:

* Tăng huyết áp được chia làm hai loại:
* Tăng huyết áp thứ phát là loại xác định được nguyên nhân gây tăng huyết áp.
* Tăng huyết áp nguyên phát là loại chưa xác định được nguyên nhân gây tăng huyết áp, thường gặp ở người trẻ.

b. Nguyên nhân, cơ chế của tăng huyết áp thứ phát:

* Tăng huyết áp do xơ cứng động mạch hoặc xơ vữa động mạch làm sức cản ngoại vi tăng.
* Tăng huyết áp do thận bị thiếu máu, thiếu O2, tế bào cầu thận tiết ra enzyme renin. Renin tác dụng lên angiotensinogen (là một protein do gan sản xuất), tạo angiotensin I. Angiotensin I biến thành angiotensin II có tác dụng làm co cơ trơn thành mạch, làm huyết áp tăng lên. Đồng thời, rennin kích thích thượng thận tiết aldosteron gây giữ Na+, nước cũng làm tăng huyết áp.
* Tăng huyết áp do nội tiết:
* U tủy thượng thận, u của mô ưa crom: nồng độ catecholamine (adrenalin, noradrenalin) tăng cao trong máu gây tăng huyết áp.
* Hội chứng Cushing: Tăng tiết glucocorticoid và mineralocorticoid dẫn đến ứ Na+.
* Hội chứng Conn: U vỏ thượng thận tăng tiết aldosteron nguyên phát.

c. Biến chứng tăng huyết áp:

* Suy tim.
* Phù phổi.
* Xơ vữa động mạch.
* Các biến chứng tim não khác.
* Giảm thị lực.

d. Giải thích cơ chế, hậu quả:

* Suy tim: Trong tăng huyết áp có giãn tim và phì đại thất trái. Áp lực nhĩ trái và áp lực ở mao mạch phổi đều tăng lên. Dần dần có suy tim trái, lưu lượng tim giảm ngay cả khi hạ huyết áp bằng thuốc để giảm sức cản ngoại vi. Về sau tăng áp lực động mạch phổi, suy tim trái sẽ gây phù tại thất trái, tăng áp lực nhĩ phải và áp lực tĩnh mạch đi đến suy tim toàn bộ.
* Phù phổi: Xảy ra khi áp lực mao mạch phổi bình thường là 10mmHg bỗng lớn hơn tổng số áp lực keo máu (25mmHg) và áp lực tổ chức (3mmHg) một cách rõ ràng, trong một thời gian đủ gây phù.
* Xơ vữa động mạch: Tăng huyết áp tạo điều kiện cho xơ vữa phát triển ở động mạch gây vỡ mạch, gây xuất huyết nhồi máu và các tai biến cấp tính khác (nhồi máu não, nhồi máu cơ tim).
* Các biến chứng tim não khác:
* Rối loạn nhịp tim.
* Hở động mạch chủ.
* Giảm thị lực: Do phù nề và xuất huyết ở võng mạc.

# Nêu định nghĩa bệnh lý sốc và mô tả biểu hiện của các rối loạn chính xảy ra trong sốc.

a. Định nghĩa:

* Sốc là tình trạng rối loạn sâu sắc về huyết động học và chuyển hóa, đặc trưng bằng suy sụp chức năng tuần hoàn, khiến các cơ quan sinh tồn không được cấp đủ máu nuôi dưỡng. Sốc có thể gặp khi mất máu nặng, mất nước nặng, suy tim cấp, bỏng, chấn thương, nhiễm khuẩn, nhiễm độc, phản vệ, v.v.

b. Các rối loạn xảy ra trong sốc:

* Giảm khối lượng máu lưu thông gây giảm huyết áp.
* Thiếu O2 tổ chức làm tim đập nhanh, khó thở.
* Tăng tiết catecholamin, gây ứ trệ tuần hoàn.
* Thoái hóa đường yếm khí, ứ đọng, vón tụ các tế bào máu gây đông máu rải rác.
* Suy giảm chức năng các cơ quan.
* Nhiễm toan gây tổn thương, chết tế bào.
* Thần kinh hôn mê, đau đớn.

# Trình bày khái niệm về ưu năng tuyến nội tiết và hậu quả của nó.

a. Khái niệm:

* Ưu năng nội tiết là khi một tuyến tăng cường hoạt động và tiết ra một lượng nội tiết tố lớn hơn bình thường mà cơ thể không điều chỉnh được.
* Nguyên nhân tại tuyến và ngoài tuyến.

b. Hậu quả:

* Với chính bản thân tuyến: Tổ chức tuyến phì đại, tăng sinh tạo thành các khối u bướu, chuyển hóa của tổ chức rất mạnh. Ví dụ ưu năng tuyến giáp.
* Với cơ quan đích: Tăng hormon nên tăng hoạt động. Ví dụ ưu năng tuyến tụy dẫn đến tăng tiết insulin làm giảm đường huyết.
* Với tuyến lân cận có ảnh hưởng nếu liên quan. Ví dụ ưu năng tuyến vỏ thượng thận gây tăng tiết catecholamin làm tuyến yên giảm tiết ACTH dẫn đến giảm hoạt động của tuyến yên, cuối cùng tuyến thượng thận bên lành bị teo.

# Nêu phư­ơng pháp để phân biệt nguyên nhân ư­u năng và thiểu năng tại tuyến, ngoài tuyến. Cho ví dụ cụ thể để minh họa cho phương pháp phân biệt trên.

* Để chẩn đoán ưu năng, nhược năng ngoài các triệu chứng lâm sàng còn dựa vào nghiệm pháp thăm dò, trong đó nghiệm pháp động được áp dụng để phân biệt ưu năng, thiểu năng tại tuyến, ngoài tuyến.
* Nguyên lý chung:
* Thăm dò ưu năng:
* Dùng một tác động kìm hãm tuyến định thăm dò và quan sát phản ứng của chúng.
* Ưu năng tại tuyến: Hoạt động của nhu mô tuyến không chịu sự điều hòa bình thường nữa. Thử nghiệm âm tính, lượng hormon không thay đổi, duy trì ở mức độ cao.
* Ưu năng ngoại tuyến: Tuyến giảm hoạt động nếu kìm hãm. Thử nghiệm dương tính.
* Thăm dò thiểu năng:
* Dùng 1 tác động kích thích tuyến định thăm dò và quan sát.

**PHẦN III. MIỄN DỊCH**

# Trình bày các đặc điểm cơ bản về cấu trúc và chức năng của các cơ quan lympho trung ương của hệ thống miễn dịch (tuỷ xương và tuyến ức).

* Các tế bào hình thành các cơ quan, các mô của hệ thống miễn dịch có mặt ở khắp nơi trong cơ thể, nhưng tập trung chủ yếu ở mô lympho là hạch lympho, lách, tủy xương, tuyến ức, mô lympho dưới niêm mạc đường tiêu hóa, hô hấp.
* Các cơ quan, mô dạng lympho được chia làm hai loại các cơ quan lympho trung ương và các cơ quan lympho ngoại vi:
* Các cơ quan lympho trung ương (cơ quan lympho gốc) là nơi sản sinh ra các tế bào gốc, nơi huấn luyện các tế bào gốc thành các tế bào chín. Sự trưởng thành, biệt hóa của các tế bào gốc ở cơ quan lympho trung ương không cần sự có mặt của kháng nguyên.
* Các cơ quan lympho ngoại vi là nơi trú ngụ và tập trung chủ yếu của các lympho bào, sau đó là đại thực bào. Kháng nguyên được tập trung ở đây kích thích các tế bào phân chia, biệt hóa thành các tế bào hiệu lực để xử lý loại trừ kháng nguyên.
* Cơ quan lympho trung ương bao gồm:

1. Tủy xương:

* Cấu trúc: Tủy xương không phải là cơ quan dạng lympho nhưng là nơi sinh sản ra các tế bào đa năng – tiền thân của các tế bào miễn dịch và tế bào máu. Tủy xương là mô liên kết, nằm trong hốc tủy, bao gồm tủy tạo cốt, tủy tạo máu, tủy mỡ, tủy xơ.
* Chức năng: Nơi hình thành, trú ngụ, biệt hóa các dòng tế bào bạch cầu trong đó có lympho B từ trạng thái non thành trạng thái chín chịu đáp ứng miễn dịch dịch thể.

2. Tuyến ức:

* Cấu trúc: Tuyến ức là cơ quan lympho xuất hiện sớm trong thời kỳ phôi thai. Tuyến ức nằm sau xương ức, gồm hai thùy lớn. Mỗi thùy lại chia thành nhiều tiểu thùy, gồm vùng vỏ và vùng tủy:
* Vùng vỏ: Chủ yếu các tế bào dạng lympho là tiền thymo bào, tế bào biểu mô và một ít đại thực bào.
* Vùng tủy: Các thymo bào chưa chín trưởng thành, tạo các tế bào lympho T chín và rời tuyến đi vào máu.
* Chức năng: Huấn luyện, phân chia, biệt hóa các tế bào lympho T chịu đáp ứng miễn dịch tế bào của cơ thể.

# Trình bày đặc điểm cơ bản về cấu trúc và chức năng của lympho bào T trong đáp ứng miễn dịch.

* Các tế bào tiền thân dạng lympho từ tổ chức tạo máu đi đến tuyến ức, phân chia, biệt hóa thành các lympho bào chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào được gọi là lympho bào T.
* Cấu trúc:

Lympho bào T có các dấu ấn bề mặt (kháng nguyên bề mặt – CD). Dựa vào các CD này, người ta chia quần thể lympho bào T thành hai tiểu quần thể:

* Tiểu quần thể lympho bào T có chức năng ức chế và gây độc tế bào (Ts, Tc). Tiểu quần thể này có kháng nguyên CD8 trên bề mặt.
* Tiểu quần thể lympho bào T có chức năng hỗ trợ lympho bào B trong đáp ứng miễn dịch (Th). Tiểu quần thể này có kháng nguyên CD4 trên bề mặt.
* Chức năng:
* Chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào của cơ thể (gây độc, quá mẫn chậm).
* Hỗ trợ lympho bào B sản xuất kháng thể dịch thể.
* Tham gia quá trình điều hòa miễn dịch qua các cytokin.

# Trình bày các cơ chế miễn dịch chống vi khuẩn ngoại bào và vi khuẩn nội bào.

a. Cơ chế miễn dịch chống vi khuẩn ngoại bào:

* Vi khuẩn ngoại bào là vi khuẩn có thể sống và nhân lên bên ngoài tế bào chủ ví dụ ở máu, mô liên kết, trong đường hô hấp, ống tiêu hóa, v.v. Vi khuẩn ngoại bào gây bệnh có thể bằng cách tạo ra phản ứng viêm (dẫn đến hủy hoại mô) hoặc bằng độc tố của chúng. Độc tố gồm nội độc tố, đó chính là thành phần của màng tế bào vi khuẩn, chúng có bản chất là lipopolysacharid (LPS) và ngoại độc tố đó là sản phẩm tiết của vi khuẩn.

1. Cơ chế bảo vệ không đặc hiệu (bao gồm 3 cơ chế):

* Thực bào: Cơ chế chính, nó được thực hiện bởi bạch cầu đa nhân trung tính, monocyt, đại thực bào ở tổ chức (mô). Khả năng thực bào sẽ bị giảm khi độc lực của vi khuẩn càng cao.
* Hoạt hóa bổ thể: Cơ chế quan trọng trong việc loại trừ vi khuẩn ngoại bào. LPS nội độc tố của vách trực khuẩn gram âm là một trong những tác nhân hoạt hóa bổ thể theo con đường cạnh không có kháng thể; kết quả tạo được C3b gây opsonin hóa vi khuẩn, giúp cho quá trình thực bào, tạo nên phức hợp tấn công màng gây dung giải vách của vi khuẩn. Các thành phần C3a và C5a, sản phẩm của sự hoạt hóa bổ thể, làm tăng quá trình viêm và tạo điều kiện cho các tế bào thực bào tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh.
* Nội độc tố (LPS): Kích thích đại thực bào, các tế bào viêm khác, tế bào nội mạch sản xuất nhiều cytokin (như TNF, IL-1, IL-6) và các chất gây viêm khác, gây bám dính và xuyên mạch của bạch cầu, làm tăng phản ứng viêm cấp và hoạt hóa cả tế bào miễn dịch đặc hiệu để loại trừ vi khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên nếu phản ứng bảo vệ này xảy ra quá mạnh (quá nhiều cytokin) nó có thể gây tổn thương tổ chức như đông máu nội mạch rải rác, sốc nội độc tố.

2. Cơ chế bảo vệ đặc hiệu:

* Miễn dịch dịch thể là đáp ứng chính của cơ thể chống lại vi khuẩn ngoại bào.
* Những kháng nguyên không phụ thuộc tuyến ức (LPS) có trong thành phần vỏ vi khuẩn khi tiếp xúc với tế bào lympho B sẽ trực tiếp kích thích chúng sản xuất ra kháng thể dịch thể IgM đặc hiệu. Những phần kháng nguyên vi khuẩn được đại thực bào xử lý và trình diện bằng phân tử MHC II cho tế bào TCD4+, khiến tế bào này được hoạt hóa và tiết ra IL-4, IL-5, IL-6 giúp tế bào lympho B sản xuất các Ig đặc hiệu.
* Gần đây còn thấy một số độc tố vi khuẩn kích thích gần như toàn bộ dòng tế bào T, gây tiết rất nhiều cytokin, gây những biểu hiện bệnh lý giống sốc nhiễm khuẩn do LPS.
* Kháng thể IgM và IgG chống lại kháng nguyên và độc tố vi khuẩn theo các cơ chế sau:
* Tuy không giết được vi khuẩn, nhưng kháng thể làm tập trung, bất động vi khuẩn, làm chúng ngừng phân bào. Phần Fc của kháng thể có vai trò hấp dẫn thực bào và C1q, tạo điều kiện lý tưởng cho miễn dịch không đặc hiệu hoạt hóa với cường độ cao.
* Làm tăng hiệu quả thực bào nhờ sự opsonin hóa vi khuẩn. Các Ig một đầu (Fab) gắn đặc hiệu với vi khuẩn, đầu kia (Fc) gắn với tế bào thực bào (qua các FcR), đồng thời gây hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển mạnh mẽ nhất.
* Trung hòa độc tố vi khuẩn và ngăn cản chúng gặp thụ thể ở tế bào đích. Phức hợp kháng nguyên – kháng thể này nhanh chóng bị đào thải thông qua hiện tượng thực bào và đây chính là cơ sở dùng huyết thanh điều trị thụ động như trong uốn ván, bạch hầu. IgA tiết ra niêm mạc (hô hấp, tiêu hóa) cũng có tác dụng trung hòa độc tố và ngăn cản vi khuẩn bám vào niêm mạc để xâm nhập.
* Ngoài ra trong cơ chế miễn dịch đặc hiệu còn gặp một biến chứng khác, đó là hiện tượng mẫn cảm chéo: Một số kháng nguyên, đặc biệt của liên cầu dung huyết β là protein M, có cấu trúc tương tự như protein của cơ tim. Kháng thể do chúng kích thích tạo ra có thể phản ứng chéo với cơ tim, gây viêm cơ tim, cho nên bệnh tại khớp nhưng nguy hiểm lại tại tim. Nhiễm khuẩn liên tiếp có thể gây ra hoạt hóa đa clon lympho bào, điều đó cũng có thể đóng góp vào cơ chế dẫn đến bệnh tự miễn.

b. Cơ chế miễn dịch chống vi khuẩn nội bào:

* Những vi khuẩn sống và nhân lên ngay bên trong tế bào vật chủ (ví dụ trực khuẩn lao, phong, v.v). Vì vậy, các kháng thể dịch thể không tiếp cận được với vi khuẩn nội bào.
* Cơ chế miễn dịch chống vi khuẩn nội bào:

1. Cơ chế bảo vệ không đặc hiệu:

* Cơ chế bảo vệ không đặc hiệu chủ yếu là thực bào.
* Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, vi khuẩn vẫn sống và tăng sinh ngay trong tế bào thực bào, ví dụ vi khuẩn lao đối với đại thực bào. Khi đó, miễn dịch tự nhiên ít có hiệu quả, cơ thể chỉ trông cậy vào đáp ứng miễn dịch thu được.

2. Cơ chế bảo vệ đặc hiệu:

* Chủ yếu là miễn dịch qua trung gian tế bào (CMI).
* Đại thực bào tuy không tiêu diệt được vi khuẩn nhưng vẫn trình diện được một số kháng nguyên protein cho các tế bào T. TCD4 sau khi nhận ra kháng nguyên đã tăng cường sản xuất các cytokin trong đó quan trọng là IFNγ - chất này có tác dụng tăng cường khả năng tiêu của đại thực bào. TCD4+, TCD8+ cũng hỗ trợ, kích thích thực bào. Tdth gây ra hiện tượng dị ứng, tức là viêm cục bộ, đóng góp thêm vào quá trình tiêu diệt cả tế bào thực bào đã hoặc chưa ăn vi khuẩn.
* Nhiễm khuẩn nội bào (do trực khuẩn hay nấm) ít nhiều đều gây ra viêm cục bộ kéo dài có hoại tử và phát triển thành mô xơ tại ổ viêm. Cơ thể phản ứng bằng tụ tập tại chỗ những đại thực bào hoạt hóa vây quanh trực khuẩn tạo ra u hạt, nếu rộng có thể gây rối loạn chức năng. Như thế có thể nói chính đáp ứng của vật chủ gây ra tổn thương. Tính phản ứng này phụ thuộc nhiều vào cơ địa của vật chủ. Điều này có thể thấy rõ ở những bệnh nhân phong, với các cơ thể khác nhau:
* Trong thể ác tính, có tình trạng đáp ứng CMI yếu nhưng hiệu giá kháng thể đặc hiệu cao, trực khuẩn vẫn tồn tại, sinh sôi nảy nở bên trong đại thực bào gây ra những tổn thương ở da và xương.
* Trong thể củ, hiệu giá kháng thể thấp nhưng đáp ứng CMI vẫn gần như bình thường nên vi khuẩn bị kiềm chế, bệnh nhẹ, có những u hạt (củ) xung quanh dây thần kinh. Tùy nơi bị mà gây ra các hiện tượng như mất cảm giác, rối loạn dinh dưỡng, có thể dẫn đến hậu quả co quắp, rụt ngón chân, ngón tay.
* Tóm lại, nhiễm vi khuẩn nội bào là vấn đề phức tạp, ngoài tính kháng nguyên, đường vào của vi khuẩn còn có vai trò của khả năng đề kháng và tính phản ứng của cơ thể.

# Trình bày khái niệm về đáp ứng miễn dịch, phân biệt đáp ứng miễn dịch tự nhiên với đáp ứng miễn dịch thu được, so sánh về đáp ứng miễn dịch tiên phát và đáp ứng miễn dịch thứ phát.

a. Khái niệm đáp ứng miễn dịch:

* Đáp ứng miễn dịch là khả năng của cơ thể nhận biết, đáp ứng và loại bỏ yếu tố lạ gây hại. Do vậy, đáp ứng miễn dịch là phương thức đề kháng tự vệ hết sức quan trọng của cơ thể.
* Khi bị yếu tố gây bệnh (kháng nguyên) xâm nhập, trước tiên cơ thể vận hành ngay một số tế bào và phân tử sẵn có để kịp thời ngăn chặn, xử lý, sau đó tạo ra các tế bào đặc hiệu tương ứng với từng loại kháng nguyên khác nhau để loại trừ chúng.
* Đáp ứng miễn dịch ở người được chia thành hai loại đáp ứng miễn dịch tự nhiên (miễn dịch không đặc hiệu và đáp ứng miễn dịch thu được (miễn dịch đặc hiệu).

b. Phân biệt đáp ứng miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Đặc điểm | Miễn dịch tự nhiên | Miễn dịch thu được |
| Định nghĩa | Miễn dịch sẵn có của cơ thể từ khi mới sinh ra, được hình thành sớm trong quá trình tiến hóa của động vật với vai trò chống lại sự xâm nhập của các vi sinh vật gây bệnh. | Miễn dịch xuất hiện do kháng thể đặc hiệu tương ứng với từng loại kháng nguyên được tạo ra sau khi cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên. |
| Khả năng tự bảo vệ của một cá thể có ngay từ lúc mới sinh, không đòi hỏi phải có sự tiếp xúc trước của cơ thể với các kháng nguyên của vật lạ. | Thu được khi tiếp xúc kháng nguyên tiếp xúc một cách ngẫu nhiên hoặc tiếp xúc chủ động (tiêm vaccin phòng bệnh). |
| Phát huy tác dụng dù kháng nguyên xâm nhập lần đầu hay các lần sau nhưng vai trò quan trọng ở lần đầu tiên. Không cần có giai đoạn mẫn cảm. | Quá trình gồm ba bước nhận diện, hoạt hóa và hiệu ứng. |
| Tính chất | Có hiệu lực ngay, không cần thời gian chuẩn bị.  Không có tính ghi nhớ, khá ổn định, ít bị sai sót.  Các yếu tố thuộc miễn dịch tự nhiên là phương tiện chung dùng để chống lại sự xâm nhiễm của các vi sinh gây bệnh, không phân biệt đó là vi khuẩn hay ký sinh trùng hoặc virus. | Cần thời gian chuẩn bị sau khi bị kháng nguyên xâm nhập.  Có tính ghi nhớ.  Giữ vai trò rất quan trọng, do bởi chúng có khả năng nhận dạng được hầu hết các kháng nguyên và để lại trí nhớ miễn dịch. |
| Không có tính đặc hiệu với kháng nguyên. | Có tính đặc hiệu với kháng nguyên. |
| Có tính chất di truyền, khác nhau giữa các loài và các cá thể trong cùng một loài. | Không có tính di truyền nhưng có thể truyền thụ động từ tế bào này sang tế bào khác. |
| Thành phần gồm: Hàng rào vật lý, hóa học, tế bào, thể chất và viêm không đặc hiệu. | Thành phần gồm: Đáp ứng miễn dịch dịch thể qua kháng thể và đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. |

c. So sánh miễn dịch tiên phát và miễn dịch thứ phát:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Đặc điểm | Miễn dịch tiên phát | Miễn dịch thứ phát |
| Giống | Đều là đáp ứng miễn dịch dịch thể. | |
| Khác | Thời gian tiềm tàng dài, cường độ đáp ứng kém, thời gian duy trì đáp ứng ngắn. | Thời gian tiềm tàng ngắn hơn, cường độ đáp ứng mạnh hơn, thời gian duy trì đáp ứng dài hơn. |
| Một số tế bào T và B đã được mẫn cảm sẽ trở thành tế bào trí nhớ, nếu tiếp xúc lại với kháng nguyên sẽ tạo ra đáp ứng miễn dịch thứ phát. | Các tế bào trí nhớ phát triển nhanh và mạnh tạo thành một clon tế bào chuyên sản xuất ra kháng thể đặc hiệu. |

# Kể về các hàng rào đáp ứng miễn dịch tự nhiên, phân tích đặc điểm cấu tạo và cơ chế bảo vệ của hàng rào vật lý.

a. Các hàng rào đáp ứng miễn dịch tự nhiên:

* Miễn dịch tự nhiên (miễn dịch không đặc hiệu) là khả năng tự bảo vệ sẵn có và mang tính di truyền trong các cơ thể cùng một loài. Nói cách khác đó là khả năng tự bảo vệ của một cá thể có ngay từ mới sinh, không đòi hỏi phải có sự tiếp xúc trước của cơ thể với các kháng nguyên của vật lạ.
* Trong miễn dịch tự nhiên, có các hàng rào sau:
* Hàng rào vật lý.
* Hàng rào hóa học.
* Hàng rào tế bào.
* Hàng rào thể chất.
* Viêm không đặc hiệu.

b. Đặc điểm cấu tạo và cơ chế bảo vệ của hàng rào vật lý:

* Hàng rào vật lý bao gồm da và niêm mạc có tác dụng ngăn cách nội môi của cơ thể với ngoại môi xung quanh.
* Da:
* Gồm rất nhiều lớp tế bào, trong đó có lớp tế bào ngoài cùng đã sừng hóa, luôn được bong ra và đổi mới đã tạo ra một cản trở vật lý trước sự xâm nhập của kháng nguyên.
* Da lành lặn, không bị sây sát sẽ cản trở sự xâm nhập của kháng nguyên.
* Niêm mạc:
* Chỉ có một lớp tế bào trên bề mặt nhưng cũng có tác dụng cản trở tốt, ngoài tính đàn hồi như da, nó còn được bao phủ bởi lớp chất nhầy. Chất nhầy do những tuyến ở dưới niêm mạc tiết ra tạo nên một màng bảo vệ làm cho vi khuẩn và các vật lạ không bám thẳng được vào tế bào, mà sự bám này là một điều kiện tiên quyết để chúng có thể xâm nhập vào sâu hơn.
* Một số niêm mạc (mắt, miệng, đường tiết niệu) thường xuyên được rửa sạch bởi các dịch tiết, loãng (nước mắt, nước bọt, nước tiểu).
* Một số niêm mạc khác, đặc biệt là niêm mạc đường hô hấp, lại có các vi nhung mao luôn rung động có tác dụng cản bụi mang theo vi khuẩn và các vật lạ, không cho chúng vào phế nang và đẩy dần chúng ra khỏi phế quản cùng phản xạ ho và hắt hơi.

# Kể về một số thành phần tham gia chính và chức năng của hàng rào tế bào.

* Đây là hàng rào quan trọng và phức tạp nhất.

a. Thành phần chính của hàng rào tế bào:

* Thành phần phong phú, nhiều loại, nguồn gốc khác nhau, đa dạng về hình thái, kích thước và cấu trúc chia làm hai nhóm:
* Tế bào trực tiếp tấn công, loại trừ các yếu tố gây bệnh: Bạch càu đa nhân trung tính, bạch cầu ái toan, đại thực bào, tế bào diệt tự nhiên NK, v.v.
* Tế bào hiệu ứng hỗ trợ: Bạch cầu ái kiềm, tế bào mastocyte, tiểu cầu, tế bào nội mô, tế bào thần kinh.

b. Chức năng của hàng rào tế bào:

* Thực bào:
* Các tế bào có khả năng nuốt, tiêu các vi sinh vật gồm:
* Tiểu thực bào: Bạch cầu đa nhân trung tính làm nhiệm vụ tiểu thực bào (ăn các đối tượng có kích thước bé), là loại bạch cầu đông đảo nhất ở máu ngoại vi (chiếm khoảng 60% tổng số bạch cầu máu ngoại vi).
* Đại thực bào: Có nguồn gốc từ tủy xương. Các tế bào có khả năng nuốt và xử lý các vật lạ kích thước lớn. Tùy theo nơi cư trú hoạt động mà đại thực bào phân hóa thành monocyte (máu), Kupffer (gan), Langerhans (da), v.v.
* Quá trình thực bào chia ra ba giai đoạn chính: Giai đoạn gắn, giai đoạn nuốt và giai đoạn tiêu.
* Tế bào diệt tự nhiên (NK):
* Những tế bào dạng lympho to, không có các thụ thể của tế bào lympho T hoặc B nhưng có hạt chứa perforin và granzym. NK có khả năng tiêu diệt các tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư khi các tế bào này không hoặc ít biểu lộ MHC lớp I.
* Bạch cầu ái toan: Có khả năng thực bào và gây độc nhờ enzym oxydase, perozydase, phosphatase, v.v trong các hạt đối với ấu trùng ký sinh trùng.
* Tế bào hiệu ứng: Các tế bào này tham gia phản ứng viêm, có vai trò trong cơ chế đề kháng tự nhiên của cơ thể.
* Bạch cầu ái kiềm và tế bào mastocyte: Bạch cầu ái kiềm có mặt chủ yếu trong máu, tế bào mastocyte có mặt chủ yếu trong các mô tiết ra các yếu tố hóa ứng động bạch cầu ái toan.
* Tiểu cầu tạo cục máu đông, được hoạt hóa bởi các thành phần tiết ra trong quá trình đáp ứng miễn dịch.

# Mô tả cấu trúc chung của các phân tử globulin miễn dịch.

* Kháng thể dịch thể hay globulin miễn dịch là tất cả các protid huyết thanh và nước tiểu có tính kháng nguyên và có cấu trúc như globulin (Ig).
* Phân tử globulin miễn dịch gồm một hay nhiều đơn vị hình thành, chúng có cấu trúc tương đối giống nhau.
* Mỗi đơn vị là một phân tử protein có 4 chuỗi polypeptid giống nhau từng đôi một 2 chuỗi nhẹ và 2 chuỗi nặng, chúng nối với nhau bằng những cầu nối disulfua (S-S).

1. Chuỗi nhẹ (L):

* Trọng lượng phân tử khoảng 23.000đvC, gồm 211-221 acid amin và chia thành hai phần dài bằng nhau:
* Phần hằng định (C): Có tận cùng –COOH với trình tự acid amin tương đối hằng định.
* Phần thay đổi (V): Có tận cùng –NH2, trật tự acid amin trong phần này thay đổi khác nhau từ cá thể này đến cá thể khác và ngay trong một cá thể. Trong phần này có những sự sắp xếp vị trí của các acid amin cực kỳ thay đổi.
* Có hai loại chuỗi nhẹ chung cho tất cả các lớp globulin miễn dịch:
* Chuỗi nhẹ Kappa (k), chỉ có 1 loại. Chuỗi nhẹ Lambda (λ), ít nhất có 4 loại.
* Tính kháng nguyên của 2 loại chuỗi nhẹ này hoàn toàn khác nhau. Tỷ lệ mang chuỗi nhẹ k và λ của các globulin miễn dịch có khác nhau giữa các loài. Ở người, tỷ lệ này là 2 : 1. Một phân tử globulin miễn dịch chứa chuỗi nhẹ k hoặc λ, không khi nào mang cả 2 loại. 2 chuỗi nhẹ của phân tử globulin miễn dịch cùng loại có cấu trúc hoàn toàn giống nhau.

2. Chuỗi nặng (H):

* Trọng lượng phân tử từ 50.000đvC đến 70.000đvC, có khoảng 440 acid amin và chia thành 2 phần:
* Phần hằng định (C): Có tận cùng –COOH, có khoảng 330 acid amin.
* Phần thay đổi (V): Có tận cùng –NH2. Trong trật tự acid amin có một số đoạn cực kì thay đổi xen giữa những đoạn tương đối ổn định. Những vùng cực kì thay đổi sẽ tham gia trực tiếp vào việc hình thành vị trí kết hợp kháng nguyên.
* Chia thành 5 lớp: γ, α, μ, δ, ε. Các chuỗi nặng có tính đặc hiệu riêng và quyết định globulin miễn dịch thuộc lớp nào: IgG = 2γ2K hoặc 2γ2L; IgA = 2α2K hoặc 2α2L; IgM = 2μ2K hoặc 2μ2L; IgD = 2δ2K hoặc 2δ2L, IgE = 2ε2K hoặc 2ε2L.

3. Cầu nối disulfua:

* Cầu disulfua được hình thành ở các acid amin cystein, chúng nối các chuỗi polypeptid lại với nhau duy trì cấu trúc bậc 4 của phân tử.

4. Các mảnh khi phân cắt phân tử globulin miễn dịch:

* 2 mảnh Fab, mỗi mảnh gồm 1 chuỗi nhẹ và 1 phần chuỗi nặng có tận cùng –NH2. Mảnh này có trọng lượng phân tử 50.000đvC và có một vị trí kết hợp với kháng nguyên.
* 1 mảnh Fc trọng lượng phân tử 60.000đvC, có tính kháng nguyên, có khả năng liên kết với một số tế bào khác và giữ vai trò nhất định trong việc hoạt hóa bổ thể.

# Trình bày các chức năng sinh học của phân tử globulin miễn dịch.

* Phần Fab có chức năng nhận biết cái lạ (kháng nguyên), kết hợp đặc hiệu với nó, bất hoạt nó.
* Phần Fc làm nhiệm vụ tương tác với các phân tử, tế bào khác, hoạt hóa cơ chế miễn dịch không đặc hiệu. Qua đó, thực hiện sự kết hợp chặt chẽ miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu.

1. Chức năng nhận biết, kết hợp đặc hiệu kháng nguyên (vai trò của Fab):

Chức năng nhận biết được thực hiện thông qua việc phân tử Ig kết hợp đặc hiệu với epitop kháng nguyên. Vị trí kết hợp nằm ở vùng V của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, đầu tận cùng –NH2. Nhờ khả năng kết hợp đặc hiệu mà Ig có thể tác động trực tiếp lên kháng nguyên và làm:

* Bất hoạt các phân tử có hoạt tính, trung hòa độc tố do vi khuẩn tiết ra. Cơ chế:
* Ví trí hoạt động của phân tử kháng nguyên (có hoạt tính) bị kháng thể che phủ bằng sự kết hợp, khiến nó không tiếp xúc được với thụ thể trên tế bào đích.
* Cấu hình của vị trí có hoạt tính bị biến dạng không còn đặc hiệu với đích nữa.
* Phân tử có hoạt tính thay đổi hình thể không gian.
* Bất hoạt virus:
* Kháng thể làm cho virus mất khả năng kết hợp với thụ thể của tế bào đích, do vậy virus không xâm nhập được vào nội bào, nhanh chóng chết ở ngoại bào.
* Trường hợp virus đã lọt được vào nội bào thì khi xuất hiện những epitop kháng nguyên trên bề mặt tế bào sẽ bị kháng nguyên kết hợp.
* Kháng thể không trực tiếp tiêu diệt virus nhưng có tác dụng hấp dẫn đại thực bào, tế bào NK đến tiêu diệt tế bào nhiễm virus lẫn virus bên trong.
* Bất hoạt vi khuẩn, ký sinh trùng và ấu trùng của chúng do các mảnh Fab của phân tử Ig kết hợp đặc hiệu với những epitop kháng nguyên của chúng, khiến cho:
* Xoắn khuẩn bi mất khả năng di động.
* Tốc độ nhân lên của vi khuẩn giảm hoặc mất. Vi khuẩn bi tiêu diệt nhanh.
* Ký sinh vật đơn bào và một số đa bào bị kháng thể diệt như diệt vi khuẩn.

2. Chức năng hoạt hóa hệ miễn dịch không đặc hiệu (vai trò Fc):

Chức năng của phần Fc, chỉ được thực hiện khi phần Fab đã kết hợp đặc hiệu với kháng nguyên.

* Hoạt hóa bạch cầu (N, M): Tăng thực bào do tăng kết dính miễn dịch bởi các tế bào này có receptor với mảnh Fc của các Ig và C3b.
* Hoạt hóa tế bào gây đọc (E, NK) bởi cơ chế ADCC vì các tế bào này có receptor gắn với Fc: Tăng tiêu diệt kí sinh trùng, tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư.
* Hoạt hóa bổ thể: Mảnh Fc (IgG, IgM) sẽ hoạt hóa C’ sau khi Fab gắn với kháng nguyên, tan tế bào mang kháng nguyên, tác dụng sinh học thứ phát của C’.

3. Chức năng phối hợp miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu.

# Trình bày khái niệm về các thành phần bổ thể, nêu tên gọi, nguồn gốc, bản chất của các yếu tố bổ thể. Trình bày cơ chế hoạt hoá bổ thể.

a. Khái quát về bổ thể:

* Bổ thể không phải là một chất mà là một hệ thống gồm nhiều thành phần từ C1 đến C9.
* Bổ thể là một tập hợp của nhiều yếu tố trong huyết thanh, đó là các enzym dưới dạng men không hoạt động hoặc rất ít hoạt tính khi chưa hoạt hóa.
* Quy ước quốc tế (tên gọi):
* Bổ thể ký hiệu chung là C’.
* Các thành phần ký hiệu là “C” và một con số viết ngang C (C1, C2, v.v).
* Các chất của con đường thứ hai là yếu tố B, D, P.
* Chất điều hòa hoạt hóa INH – chất ức chế và INA – chất bất hoạt.
* Nhiều thành phần của bổ thể là tiền enzym bị phân cắt thành hai mảnh:
* Mảnh nhỏ hòa vào dịch thể mang chữ “a” (active).
* Mảnh lớn bám vào tế bào kháng nguyên và lộ một vị trí có tác dụng enzym mang chữ “b” (binding).
* Ví dụ C3a, C3b, C5a, v.v.
* Trong phức hợp bổ thể (do nhiều mảnh liên kết tạo thành):
* Nếu có hoạt tính men ký hiệu bằng một gạch ngang phía trên, ví dụ .
* Nếu mất hoạt tính ký hiệu thêm chữ “i” ở đầu, ví dụ iC1, 9.
* Nguồn gốc:
* C1 do biểu mô đường tiêu hóa và tiết niệu sản xuất.
* C2 đến C9 do gan sản xuất.
* Trong thí nghiệm invitro: Đại thực bào, bạch cầu đa nhân sản xuất được hầu hết các thành phần của bổ thể.
* Bản chất: Các thành phần của bổ thể đều được cấu tạo từ 1, 2, 3 chuỗi polypeptid.

b. Cơ chế hoạt hóa bổ thể:

* Hoạt hóa có tính chất dây truyền theo một trình tự nhất định.
* Sau khi có tác nhân hoạt hóa, một thành phần được hoạt hóa trở thành men xúc tác hoạt hóa cho thành phần thứ hai, cứ như vậy tạo thành chuỗi phản ứng liên tiếp nhưng mỗi bước lại được khuếch đại nhiều lần.
* Khi thành phần cuối cùng được hoạt hóa sẽ gây tổn thương màng tế bào, gây rối lọa sự trao đổi nước và điện giải giữa trong và ngoài màng tế bào làm tế bào trương lên rồi vỡ.

# Trình bày tác dụng sinh học của hoạt hoá bổ thể.

1. Ly giải tế bào mang kháng nguyên:

* Bổ thể tham gia làm tan các tế bào mang kháng nguyên (chủ yếu là vi sinh gây bệnh, các tế bào bị nhiễm virus hoặc vi khuẩn, tế bào khác loài) nhờ sự hình thành phức hợp tấn công màng.
* Trong giai đoạn đầu (giai đoạn mẫn cảm), bổ thể hoạt hóa theo đường thứ hai, khi đã có kháng thể thì hoạt hóa theo con đường cổ điển, để cùng tạo ra phức hợp tấn công màng làm tan tế bào.
* Khi các đường hoạt hóa xảy ra song song thì đường cổ điển có hiệu quả hơn cả (chiếm 70% hiệu lực làm tan vi khuẩn), nói lên miễn dịch đặc hiệu là yếu tố quan trọng hỗ trợ miễn dịch không đặc hiệu.

2. Hình thành phản ứng viêm tại chỗ:

* Các sản phẩm của hoạt hóa bổ thể, nhất là các mảnh C3a, C5a có hoạt tính sinh học quan trọng trong hình thành phản ứng viêm. Một số mảnh có ái tính gắn trên màng một số tế bào, lôi kéo các tế bào này tham gia vào phản ứng viêm.
* C3a và C5a có tác dụng hấp dẫn bạch cầu, gây co cơ trơn, gây tăng tính thấm thành mạch giúp bạch cầu xuyên mạch đến ổ viêm, hình thành dịch rỉ viêm. C5a còn bám vào tế bào mast và bạch cầu ái kiềm làm giải phóng ra amin hoạt mạch (histamin), gây tăng tính thấm (thứ phát) rất mạnh.
* C3b còn bám trên một số nhóm tế bào lympho T và B (nhờ thụ thể) có tác dụng hoạt hóa các tế bào này. Nó cũng có thụ thể trên màng bạch cầu đa nhân trung tính và có tác dụng kích thích thực bào.
* C1q có thụ thể trên tiểu cầu, xúc tiến quá trình đông máu tại ổ viêm.

3. Xử lý phức hợp miễn dịch:

* Các phức hợp kháng nguyên – kháng thể lưu hành trong máu, nếu có gắn bổ thể sẽ có phân tử lượng rất lớn, giúp các thực bào tăng khả năng bắt giữ và tiêu hủy chúng, nhờ vậy hạn chế khả năng gây bệnh của chúng.
* Sự hoạt hóa bổ thể sẽ giúp nhanh chóng đào thải phức hợp miễn dịch:
* Con đường cổ điển ngăn phức hợp miễn dịch lớn lên về kích thước.
* Con đường thứ hai giúp phức hợp miễn dịch dễ hòa tan.

4. Ngoài ra hoạt hóa bổ thể xảy ra quá mạnh có thể có hại vì có thể kéo theo hoạt hóa quá trình đông máu, gây rối loạn huyết mạch, đông máu nội mạch rải rác.

# Trình bày cơ chế bệnh sinh của quá mẫn type I, kể tên và mô tả các biểu hiện bệnh lý lâm sàng tiêu biểu minh hoạ cho quá mẫn type I.

* Quá mẫn là tình trạng đáp ứng với kháng nguyên ở mức quá mạnh mẽ, biểu hiện bằng các triệu chứng bệnh lý.
* Quá mẫn gồm có 4 type:
* Type I: Quá mẫn do IgE (đôi khi kèm IgG) gồm phản vệ và bệnh atopy.
* Type II: Quá mẫn do IgM và IgG hoạt hóa bổ thể gây tan hủy tế bào.
* Type III: Quá mẫn do sự hình thành các phức hợp miễn dịch, chúng lắng đọng các vị trí thuận lợi và gây bệnh tại chỗ.
* Type IV: Quá mẫn chậm. Đáp ứng trung gian tế bào lympho T với kháng nguyên, từ đó hoạt hóa đại thực bào.

a. Cơ chế bệnh sinh của quá mẫn type I:

* Giai đoạn mẫn cảm: Kháng nguyên (bất kỳ, tự nhiên) gây mẫn cảm tế bào lympho B, sản xuất ra kháng thể IgE và IgG1. Các kháng thể này gắn lên màng các tế bào mast, bạch cầu ái kiềm vì chúng có receptor đặc hiệu là IgE R.
* Giai đoạn phản vệ: Kháng nguyên kết hợp kháng thể (IgE) hoạt hóa tế bào mast, bạch cầu ái kiềm làm thoát hạt, giải phóng các hoạt chất trung gian (histamin, serotonin, leucotriens, NAF, EAF, PAF). Các hoạt chất trung gian này tác động lên các receptor của chúng (mạch máu, cơ trơn, não).

Triệu chứng co cơ trơn, giãn mạch, tăng tính thấm mạch, tăng tiết dịch ngoại tiết làm giảm huyết áp, phù, ngứa, khó thở.

* Giai đoạn giải mẫn cảm: Sau khi phản vệ đã xảy ra, đưa kháng nguyên đặc hiệu vào không xảy ra phản vệ nữa nên kháng nguyên trước đó đã kết hợp hết với IgE cố định.

b. Các biểu hiện lâm sàng của quá mẫn type I:

* Toàn thân:
* Sốc phản vệ (do thuốc, huyết thanh, sữa): Tụt huyết áp nhanh, co thắt cơ trơn (khó thở, bí đái, ỉa vãi, ngứa toàn thân, hốt hoảng, đau đầu). Đe dọa tử vong nếu không cứu chữa kịp thời đúng cách.
* Khu trú các cơ quan:
* Hen phế quản dị ứng.
* Mày đay.
* Viêm mũi dị ứng.
* Phù Quincke.
* Viêm da dị ứng (eczema).
* Viêm kết mạc dị ứng.

# Mô tả biểu hiện đặc tr­ưng, cơ chế bệnh sinh và nêu một số ví dụ lâm sàng của quá mẫn type IV.

* Quá mẫn type IV hay còn gọi là quá mẫn chậm: Xuất hiện sau 12 giờ kể từ khi kháng nguyên vào cơ thể lần thứ hai.

a. Cơ chế bệnh sinh của quá mẫn type IV:

* Giai đoạn mẫn cảm: Kháng nguyên vào da, phổi làm lympho T mẫn cảm (hoạt hoá).
* Giai đoạn quá mẫn: Kháng nguyên vào lần hai làm phản ứng với T mẫn cảm dẫn đến tiết lymphokines (MIF, MAF, IFN, v.v) gây viêm đặc hiệu kiểu muộn, u hạt do thâm nhiễm tế bào đơn nhân, tổn thương tổ chức khu trú.

b. Ví dụ lâm sàng của quá mẫn type IV:

* Phản ứng Mantoux: Đỏ da, sẩn cứng, phỏng, có thể loét.
* Phản ứng bong mảnh ghép.
* Viêm da do tiếp xúc.
* Hội chứng Lyell-Stevenson.
* Phản ứng tạo u hạt trong bệnh phong, lao.
* Viêm da do tiếp xúc (eczema): Da đỏ, dày, ngứa, có mụn li ti, phỏng dễ vỡ.

# Nêu một số bệnh lý tiêu biểu do suy giảm miễn dịch bẩm sinh, nêu đặc điểm đặc tr­ưng về miễn dịch học của các bệnh lý đó.

a. Thiểu năng miễn dịch bẩm sinh dòng tế bào lympho T:

* Bệnh lý điển hình là hội chứng Di George giảm sản tuyến ức:
* Dòng lympho T không thể trưởng thành và biệt hóa được, do đó không có hoặc có rất ít lympho bào T ở máu ngoại vi, các hạch bạch huyết và lách. Chức năng của dòng T giảm rõ rệt, giảm đáp ứng phân chia khi bị kích thích bởi các chất gây phân bào. Trẻ bị bệnh không có phản ứng quá mẫn muộn và đáp ứng thải ghép.
* Trái lại, số lượng lympho bào B với các globulin miễn dịch ở bề mặt máu ngoại vi tương đối cao về tỷ lệ, hàm lượng Ig huyết thanh bình thường, các tương bào và các trung tâm mầm trong các hạch bạch huyết ngoại vi bình thường. Các tế bào gốc, tiền thân của lympho bào T trong tủy xương cũng bình thường.
* Hội chứng Hong và Good: Bệnh nhân có thiểu năng miễn dịch tế bào, giảm số lượng lympho bào T, hàm lượng globulin miễn dịch bình thường. Bệnh nhân có thiểu sản tuyến ức và tuyến giáp trạng.
* Các khuyết tật trong quá trình hoạt hóa và chức năng tế bào T dẫn đến sự giảm sút chức năng miễn dịch của tế bào T và các triệu chứng lâm sàng rất nặng.

b. Thiểu năng miễn dịch bẩm sinh dòng tế bào lympho B:

* Bệnh lý điển hình hội chứng Bruton với các đặc điểm:
* Bệnh nhân không có γ – globulin máu, hàm lượng globulin miễn dịch trong huyết thanh rất thấp hoặc không phát hiện được. Các tế bào B ở máu ngoại vi và các hạch bạch huyết giảm hoặc không có. Các hạch bạch huyết không có các tương bào và các trung tâm mầm. Đáp ứng tạo kháng thể khi được mẫn cảm rất yếu ớt. Nhưng số lượng các tế bào tiền B ở tủy xương bình thường, các tế bào này vẫn tổng hợp chuỗi μ bình thường.
* Tuyến ức, số lượng và chức năng lympho bào T của máu ngoại vi bình thường, đứa trẻ vẫn có phản ứng da kiểu quá mẫn muộn, vẫn đáp ứng thải ghép dị gen.
* Trẻ mắc bệnh thường bị nhiễm các vi khuẩn sinh mủ như phế cầu, liên cầu, nhiễm virus và ký sinh trùng đường ruột.
* Các bệnh thiểu năng isotyp globulin miễn dịch chọn lọc (thiểu năng IgA, IgM, IgG) đều không biệt hóa được lympho B.
* Thiểu năng miễn dịch chung hay thay đổi: không có γ – globulin huyết xuất hiện muộn hay mắc phải.

c. Thiểu năng miễn dịch phối hợp nặng:

* Có sự phát triển không bình thường của các tế bào gốc lympho T và B từ tủy xương.
* Tuyến ức và các cơ quan bạch huyết ngoại vi không có hoặc có rất ít tế bào lympho cả B và T.
* Giảm globulin huyết thanh.
* Giảm hoặc không có đáp ứng của tế bào lympho T với kháng nguyên.
* Bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn phổi, tiêu hóa, nhiễm khuẩn máu, nhiễm nấm và virus.

d. Thiểu năng miễn dịch bẩm sinh của thực bào và bổ thể:

* Bệnh u hạt mạn tính: Các vi khuẩn bị các thực bào nuốt vào nhưng vi khuẩn vẫn sống trong các thực bào ấy.
* Suy giảm khả năng bám dính của bạch cầu.
* Hội chứng Che’diak – Higashii: Nhiễm khuẩn từng đợt các vi khuẩn sinh mủ, bạch tạng từng vùng và thâm nhiễm lympho bào ở các cơ quan khác nhau. Các bạch cầu hạt trung tính, đơn nhân to và lympho bào của các bệnh nhân này có các hạt bào chất khổng lồ.
* Thiếu hụt bổ thể: Có thể thiếu toàn bộ hoặc thiếu một hay nhiều thành phần cấu tạo của hệ thống bổ thể.

# Trình bày khái niệm về suy giảm miễn dịch mắc phải và nêu các nguyên nhân gây suy giảm miễn dịch mắc phải.

a. Khái niệm:

* Suy giảm miễn dịch mắc phải rất phức tạp, là hậu quả của nhiều quá trình bệnh lý như suy dinh dưỡng, nhiễm khuẩn, u ác tính, các thuốc ức chế hoặc độc đối với các tế bào.

b. Nguyên nhân gây suy giảm miễn dịch mắc phải:

* Do HIV:
* Virus HIV là ARN virus có men sao chép ngược, kí sinh trong tế bào lympho T hỗ trợ, đại thực bào (nhưng tế bào có CD4 trên màng tế bào là thụ thể để HIV xâm nhập).
* Sau khi xâm nhập tế bào chủ, nó nhân lên rồi chui ra khỏi tế bào, phá hủy tế bào TCD4 đó. Do đó làm giảm sút số lượng và chức năng của CD4, tiến triển trong nhiều năm (8 đến 10 năm). Cuối cùng suy giảm miễn dịch, chuyến sang giai đoạn AIDS và chết.
* Do suy dinh dưỡng:
* Do thiếu ăn cả về chất lượng và số lượng, do bệnh lý đường tiêu hóa, nhiễm khuẩn, giảm khả năng tổng hợp, tăng tiêu thụ ở bệnh gan, sốt, u ác tính, bệnh mạn tính hoặc mất ra ngoài qua lỗ rò.
* Đặc điểm:
* Thiếu các chất dinh dưỡng làm cho các cơ quan, mô, tế bào chịu trách nhiệm về miễn dịch bị suy giảm về số lượng, chất lượng.
* Tuyến ức và các hạch bạch huyết bị suy thoái, teo nhỏ.
* Giảm số lượng tế bào lympho ở máu ngoại vi và mô bạch huyết, giảm khả năng thực bào của các đại thực bào và bạch cầu hạt.
* Tế bào lympho T giảm rõ rệt về số lượng và chất lượng, giảm khả năng tiết lymphokin.
* Số lượng tế bào lympho B, hàm lượng các globulin miễn dịch ít thay đổi và không điển hình, nhưng lại giảm khả năng sản xuất kháng thể của các tế bào lympho B khi được mẫn cảm.
* Hàm lượng bổ thể giảm rõ rệt: Các thành phần của bổ thể (trừ C4) đều giảm, nhiều nhất là C3.
* Đáp ứng với vaccin: Các trẻ suy dinh dưỡng phản ứng rất khác nhau, có thể tốt hoặc có khi lại gây nguy hiểm.
* Do nguyên nhân khác:
* Do nhiễm khuẩn (vi khuẩn, kí sinh trùng, virus).
* Do các bệnh ác tính (ung thư).
* Do thuốc ức chế miễn dịch (thiopurin, cyclophosphomid, corticoid, v.v).
* Do một số bệnh khác: Chấn thương, suy thận, suy gan, không có lách hay bị cắt lách do chấn thương, các bệnh máu như bệnh hồng cầu hình lưỡi liềm.

# Phân tích đặc điểm đặc trư­ng của suy giảm miễn dịch do nhiễm HIV-AIDS.

* Đặc điểm về lâm sàng:
* Giai đoạn đầu: Do tính chất phức tạp về sinh học của HIV nên các biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn rất thay đổi. Sau khi nhiễm HIV, người bị nhiễm không thấy triệu chứng gì hoặc chỉ có 1 số triệu chứng: sốt, đau cơ, đau họng, nổi ban, kiểu nhiễm Influenza. Ở giai đoạn này virus sao chép mạnh, nhanh trong máu, dịch não.
* Giai đoạn tiếp theo, virus ở ngoài tế bào biến mất, chúng thâm nhập gây nhiễm âm ỉ các tế bào TCD4+, đại thực bào, các tế bào Microglial của hệ thần kinh trung ương. Các kháng thể của huyết thanh chống lại HIV xuất hiện từ tuần thứ ba sau nhiễm virus.
* Thời gian ủ bệnh lâu, từ 2-10 năm hoặc lâu hơn.
* Đặc điểm suy giảm miễn dịch:
* Số lượng và chức năng của TCD4 giảm mạnh là nét đặc trưng nhất của suy giảm miễn dịch tế bào.
* Các tế bào TCD8, đại thực bào, NK, lympho B chưa giảm trong nhiễm HIV nhưng giảm rõ rệt trong giai đoạn AIDS. Ở giai đoạn AIDS, người bệnh thường xuyên bị mắc các bệnh nhiễm khuẩn cơ hội, u ác tính, một số bệnh của não.
* Tế bào TCD4 suy giảm do các cơ chế:
* Virus nhân lên làm tăng khả năng thẩm thấu của màng tế bào TCD4, ứ đọng một lượng calci nguy hại dẫn đến ly giải tế bào nhiễm.
* Một lượng lớn ADN của virus tự do trong bào tương đã gây độc tế bào.
* Các sản phẩm mới tổng hợp trong bào tương tác động làm tế bào chết.
* HIV phong bế quá trình chín của các tế bào lympho TCD4 thông qua các cytokin của các tế bào bị nhiễm tiết ra.
* Glycoprotein 120 trên tế bào bị nhiễm gắn với phân tử CD4 của tế bào lympho TCD4 chưa bị nhiễm tạo thành hợp bào và các tế bào nhiều nhân khổng lồ.

# Giải thích cơ chế gây ra các th­ương tổn trong bệnh tự miễn dịch.

* Chỉ khi tự kháng thể (hoặc tế bào T tự phản ứng) gây ra những rối loạn bệnh lý và khi loại trừ chúng thì mất hoặc giảm các rối loạn đó, người ta mới coi đó là bệnh lý tự miễn.
* Cơ chế tổn thương tế bào, mô, hoặc cơ quan trong bệnh tự miễn về cơ bản cũng giống như cơ chế tổn thương trong quá mẫn. Tuy nhiên, người ta chưa gặp bệnh tự miễn do IgE. Có lẽ IgE chỉ chống kháng nguyên ngoại lai. Kháng thể trong tự miễn đa số trường hợp là IgM.

a. Cơ chế thứ nhất:

* Cơ chế đầu tiên là tự kháng thể trực tiếp tấn công các tế bào mang tự kháng nguyên đặc hiệu, cùng với bổ thể làm tan các tế bào đó, như trong bệnh tự miễn tan hủy hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

b. Cơ chế thứ hai:

* Cơ chế thứ hai là sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch tại các mô. Khi phức hợp (tự kháng nguyên – tự kháng thể) lắng đọng sẽ hoạt hóa một số hệ thống hiệu ứng của huyết tương (đặc biệt là hệ thống bổ thể) làm tổn thương các mô (viêm mạn).

c. Cơ chế do tế bào T:

* Tế bào T chống lại các tự kháng nguyên cũng gặp ở nhiều bệnh tự miễn, chúng hoạt động riêng rẽ hoặc kết hợp với kháng nguyên. Có thể kể ra một số ví dụ sau:
* Viêm teo dạ dày (đưa đến thiếu máu do thiếu vitamin B¬12).
* Viêm gan mạn tự miễn.
* Viêm tuyến giáp Hashimoto.
* Viêm não tự miễn thực nghiệm, vô tinh trùng thực nghiệm, v.v.

d. Cơ chế khuếch đại:

* Sự khuếch đại các tổn thương trong bệnh tự miễn cũng tương tự như trong quá mẫn. Tổn thương nguyên phát do kháng thể, phức hợp miễn dịch hay tế bào T tự phản ứng có thể được mở rộng bằng vai trò bổ thể, các enzym hủy hoại của bạch cầu đa nhân, các lymphokin.
* Người ta thấy IL-1, IL-6 và TNF-α có tác dụng gây tổn thương rất mạnh trong viêm đa khớp dạng thấp.

# Mô tả các đặc điểm cấu tạo và chức năng của một số loại tế bào lympho T tham gia kiểm soát và điều hòa đáp ứng miễn dịch.

Chia thành 2 nhóm nhóm các tế bào trực tiếp thực hiện chức năng miễn dịch tế bào và nhóm các tế bào điều hòa miễn dịch:

1. Nhóm các tế bào trực tiếp thực hiện chức năng miễn dịch tế bào:

* Tdth – lympho bào T quá mẫn chậm:
* Cấu trúc: Một phân nhánh của Th, có dấu ấn bề mặt CD4.
* Chức năng: Tiết lymohokin kết hợp với đại thực bào gây viêm mạn, tiêu diệt vi khuẩn kí sinh nội bào.
* Tc:
* Cấu trúc: Dấu ấn bề mặt CD8.
* Chức năng: Gây độc tế bào đích.

2. Nhóm các tế bào điều hòa miễn dịch:

* Th:
* Cấu trúc: Dấu ấn bề mặt CD4.
* Chức năng: Hỗ trợ tăng cường miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể.
* Ts:
* Cấu trúc: Dấu ấn bề mặt CD8.
* Chức năng: Ức chế và kiểm soát đáp ứng miễn dịch.

# Trình bày chức năng và vai trò bảo vệ cơ thể của miễn dịch tế bào.

a. Chức năng:

* Trình diện và nhận diện kháng nguyên.
* Hoạt hóa các tế bào lympho đã nhận diện kháng nguyên.
* Phát triển dòng lympho (tăng sinh, biệt hóa).
* Tạo ra dòng tế bào có chức năng thực hiện.
* Lympho T phản ứng với kháng nguyên đặc hiệu gây độc trực tiếp tế bào nhiễm các lymphokin.
* Hình thành tiểu quần thể có trí nhớ miễn dịch.

b. Vai trò bảo vệ cơ thể:

* Chống nhiễm khuẩn nội bào: Chống vi khuẩn lao, phong, Brucella, v.v bằng cách phối hợp Tdth với đại thực bào thông qua tiết lymphokin gây hoạt hóa đại thực bào để tiêu diệt vi khuẩn.
* Chống nhiễm virus, nấm, nhờ vai trò của Tc gây độc tế bào đích.
* Chống tế bào ung thư nhờ Tc.
* Loại bỏ mô ghép nhờ Tc, Tdth.
* Ngoài ra nhờ có Ts mà có thể không mắc nhiều bệnh quá mẫn và tự miễn.

Như vậy, miễn dịch tế bào có vai trò hết sức quan trọng trong quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể, có ý nghĩa rất lớn trong bảo vệ cơ thể. Một mặt, các lympho T điều hòa, chi phối lẫn nhau trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Mặt khác, nó còn chi phối tất cả các tế bào diệt trừ kháng nguyên, bao gồm cả tế bào lympho B. Như vậy miễn dịch tế bào chi phối cả miễn dịch dịch thể. Do vậy, suy giảm miễn dịch tế bào sẽ dẫn đến hậu quả suy giảm miễn dịch toàn bộ.

# Nêu và phân tích vai trò điều hoà đáp ứng miễn dịch của kháng nguyên và kháng thể.

a. Vai trò điều hòa đáp ứng miễn dịch của kháng nguyên:

* Kháng nguyên lạ là tín hiệu đầu tiên gây hoạt hóa tế bào lympho. Bản chất kháng nguyên có ảnh hưởng đến loại đáp ứng miễn dịch và cường độ của đáp ứng đó.
* Cấu trúc kháng nguyên:
* Kháng nguyên polysaccarid và lipid: không gây được đáp ứng miễn dịch tế bào. Kháng thể chống các kháng nguyên này chủ yếu là IgM có ái tính thấp. Vi khuẩn có vỏ bọc thường có kháng nguyên polysaccarid và chỉ gây được đáp ứng ngắn hạn.
* Các kháng nguyên protein: gây cả đáp ứng dịch thể và tế bào, gặp trong nhiễm 1 số vi khuẩn và đa số virus. Có cả miễn dịch nhớ kéo dài. Do đó 1 số cá thể được tiêm vaccine chủ động chống nhiều virus vẫn còn đề kháng trong nhiều năm và có thể là cả đời.
* Liều lượng:
* Liều lượng kháng nguyên tiếp xúc có ảnh hưởng đến cường độ dáp ứng với kháng nguyên đó. Các liều rất lớn hay khi tiêm nhắc lại các liều kháng nguyên nhỏ thường gây ức chế. Các lượng lớn kháng nguyên polysaccarid (hay protein có các nhóm quyết định giống nhau) có xu hướng gây dung nạp các tế bào B đặc hiệu, ức chế sản xuất kháng thể. Đó là lý do tại sao bệnh nhân bị một số nhiễm khuẩn nặng (có lượng kháng nguyên lớn) đôi khi không đáp ứng miễn dịch.
* Đường vào:
* Đường vào dưới da thường là sinh miễn dịch.
* Đường tiêm hay đường uống thường không đáp ứng là do cảm ứng sự dung nạp của tế bào T hay B, hay do kích thích các Ts đặc hiệu. Cũng có thể ở vị trí vào của kháng nguyên thiếu các tế bào T chín đặc hiệu, hay thiếu các phân tử MHC tương ứng để epitop lạ kết hợp (trình diện).
* Nồng độ kháng nguyên trong máu:
* Cường độ sản xuất kháng thể giảm khi nồng độ kháng nguyên giảm. Khi mẫn cảm, các tế bào đặc hiệu kháng nguyên phát triển, các tế bào miễn dịch hay các kháng thể sẽ loại bỏ kháng nguyên và sau đó đáp ứng giảm dần và tắt đi khi kháng nguyên bị loại bỏ hoàn toàn để sẵn sàng phản ứng với các nhiễm khuẩn mới. Nếu mất cơ chế này, cơ thể sẽ tràn ngập các clon tế bào miễn dịch đặc hiệu hay sản phẩm của chúng (kháng thể hay cytokin). Hiện tượng này có thể thấy trong bệnh đa u tủy xương, trong đó cơ thể mất khả năng kiểm soát sự tăng sinh lympho.

b. Vai trò điều hòa đáp ứng miễn dịch của kháng thể:

* Vai trò điều hòa âm tính ngược của kháng thể:
* Kháng thể một khi được sản xuất lại có khả năng ức chế các đáp ứng sinh kháng thể tiếp theo với cùng kháng nguyên đó.
* Cơ chế điều hòa âm tính ngược:
* Kháng thể tiêm vào đã kết hợp và loại trừ kháng nguyên, qua đó loại trừ được kích thích khởi động cho đáp ứng miễn dịch.
* Kháng thể tiêm vào phong bế các epitop kháng nguyên, không cho chúng tiếp cận với sIg trên tế bào B để gây hoạt hóa nó.
* Kháng thể tiêm vào đã kết hợp với kháng nguyên tạo ra phức hợp miễn dịch có nhiều Fc và epitop tự do. Hai nhóm này khi đồng thời gắn vào thụ thể Fc (FcR) và Fab của sIgM ở bề mặt tế bào B sẽ ức chế sinh KT mới. Người ta cho rằng, sự ức chế ngược của KT chủ yếu qua vai trò phong bế FcR trên bề mặt tế bào B. Ngoài ra phức hợp miễn dịch còn có thể điều hòa (ức chế) đáp ứng của tế bào T.
* Sự cảm ứng mạng lưới idiotyp – antidiotyp đề điều hòa đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào:
* Mỗi phân tử kháng thể có một đoạn cực kì thay đổi về thứ tự acid amin để kháng thể có thể kết hợp đặc hiệu với kháng thể đã sinh ra nó. Phần cực kì thay đổi đó gọi là idiotyp.
* Một kháng nguyên ngoại lai khi vào cơ thể sẽ sinh kháng thể. Tới một giai đoạn, cơ thể sẽ nhận ra idiotyp của kháng thể (do chính cơ thể sinh ra) là “lạ” và sẽ sinh ra loạt kháng thể thứ hai chống idiotyp của kháng thể đầu tiên. Rồi idiotyp của kháng thể thứ 2 lại bị chống do cơ thể sản xuất loạt kháng thể thứ 3. Tuy nhiên, đáp ứng càng về sau càng giảm và sẽ tới lúc tắt hẳn.
* Đó là một cách điều hòa miễn dịch để quá trình sinh một kháng thể không thể mạnh quá mức.

# Trình bày nguyên lý của miễn dịch chủ động bằng vaccine và miễn dịch thụ động. Nêu các tiêu chuẩn của một vaccine tốt và phạm vi ứng dụng của miễn dịch chủ động và thụ động.

a. Miễn dịch chủ động bằng vaccin:

* Nguyên lý: Đưa kháng nguyên không gây bệnh vào cơ thể từ trước, gây ra trong cơ thể sống 1 đáp ứng chủ động của hệ thống miễn dịch nhằm chủ động ngăn chặn, tiêu diệt vi sinh vật gây bệnh xâm nhập sau đó.
* Các loại:
* Vaccin chết.
* Vaccin sống giảm độc lực.
* Vaccin dưới đơn vị.
* Vaccin tái tổ hợp ADN.
* Phạm vi ứng dụng: Áp dụng cho mọi đối tượng có nguy cơ mắc một bệnh nào đó mà chưa có đáp ứng miễn dịch chống lại bệnh đó.

b. Miễn dịch thụ động:

* Nguyên lý: Đưa và cơ thể người mắc bệnh nhiễm trùng nặng (hoặc suy giảm miễn dịch) mà chưa có miễn dịch chống lại một bệnh nào đó một loại chế phảm huyết thanh từ người hay động vật chứa kháng thể đặc hiệu đa giá, đơn giá có hiệu quả bảo vệ tức khắc khi cần chữa khỏi hoặc mang lại sự thuyên giảm một bệnh đang phát triển. Cũng có thể dùng miễn dịch thụ động để phòng một bệnh đang chuyển thành dịch.
* Các loại:
* Huyết thanh khác loài. Ví dụ kháng huyết thanh chống độc rắn.
* Huyết thanh cùng loài: đơn giá hoặc đa giá. Ví dụ γ-globulin miễn dịch.
* Kháng thể đơn dòng.
* Phạm vi ứng dụng:
* Suy giảm miễn dịch bẩm sinh.
* Nhiễm khuẩn nặng: Bạch cầu, uốn ván.
* Nhiễm virus: Viêm gan, viêm não, cúm.
* Ung thư.
* Bệnh tự miễn dịch.

# Trình bày khái niệm về các ph­ương thức trị liệu bằng chất kích thích, điều hòa miễn dịch: Nguồn gốc, bản chất, tác dụng, phạm vi ứng dụng.

a. Nguồn gốc:

* Từ vi khuẩn. Ví dụ Biostin từ Klebsiella, BCG, nội độc tố của vi khuẩn như LPS.
* Từ tuyến ức. Ví dụ hormon tuyến ức, thymopentin.
* Chất tái tổ hợp do công nghệ gen. Ví dụ các chất cảm ứng interferon, cytokin tái tổ hợp.
* Ngoài ra, các chất kích thích miễn dịch còn có thể được chiết xuất từ nấm, thảo mộc, nguồn gốc nội sinh.

b. Bản chất: Peptid, protein, polysaccarid.

c. Tác dụng:

* Tăng sức đề kháng miễn dịch không điều hòa.
* Tăng hiệu quả bảo vệ của vaccin.
* Kháng thể chống miễn dịch: Tăng tương tác giữa lympho và đại thực bào, kháng thể sản xuất IL-1, TNF; tăng tổng hợp interferon, hoạt năng của NK; tăng tổng hợp kháng thể; tăng chức năng của đại thực bào.

d. Phạm vi ứng dụng:

* Bệnh nhiễm trùng mạn tính dai dẳng.
* Bệnh tự miễn dịch, bệnh có suy giảm miễn dịch (như nhiễm virus, suy dinh dưỡng, v.v).
* Ung thư.

# Nêu các biện pháp ức chế miễn dịch: Nguồn gốc, bản chất, tác dụng, phạm vi ứng dụng.

a. Nguồn gốc:

* Phong phú, được tổng hợp trong hay ngoài cơ thể. Ví dụ tuyến vỏ thượng thận cho cortisol. Thuốc ức chế miễn dịch aziathioprine, methotrexate.

b. Bản chất: Các chất hóa học, sinh học, tia xạ, chiết xuất từ thực vật.

c. Tác dụng:

* Giảm chức năng của đại thực bào, giảm sản xuất IL-1, TNF.
* Ức chế các lympho, ngăn cản tổng hợp interleukin-2 chất làm tăng hoạt động của NK và lympho Tc.
* Giảm bạch cầu ái toan, giảm bổ thể.
* Ức chế phân bào.

d. Phạm vi ứng dụng:

* Chống viêm. Ví dụ thuốc steroid.
* Bệnh tự miễn.
* Ghép tạng.
* Ung thư.

# Nêu bằng chứng về vài trò của đáp ứng miễn dịch trong thải bỏ mô ghép.

* Tiến hành ghép da trên chuột bình thường thấy bong mảnh ghép ra sớm hơn ở những lần ghép sau. Cho thấy đáp ứng của cơ thể ngày càng mạnh hơn.
* Tính điều hòa của mô ghép quyết định hiện tượng bong mảnh ghép sớm.
* Truyền thụ động khả năng bong mảnh ghép ra sớm bằng cách truyền huyết thanh (hoặc lympho) của cơ thể đã được ghép nhiều lần cho cơ thể mới cùng dòng thuần chủng thì vẫn xảy ra hiện tượng thải bỏ mô ghép.
* Việc thải bỏ mô ghép do tế bào lympho thực hiện nên hiện tương bong mảnh ghép có cơ chế miễn dịch đặc hiệu.
* Kháng nguyên có trong mảnh ghép quyết định thời gian thải bỏ mô ghép được gọi là kháng nguyên ghép.
* Ở người, hệ thống kháng nguyên đó là HLA (khả năng hòa hợp tổ chức) thuộc kháng nguyên hòa hợp mô MHC. Các kháng nguyên trong hệ thống HLA chia thành 2 lớp I và II:
* Lớp I: Có mặt trên hầu hết các tế bào có nhân, hoạt động như 1 đơn vị nhận dạng, quyết định tính đặc hiệu trong việc tấn công bởi các Tc gây độc tế bào nhiễm virus, tế bào ung thư, tế bào alen khác loài, v.v.
* Lớp II: Chỉ có ở các tế bào miễn dịch: lympho B, tế bào tuyến ức, tế bào nội mạc và lympho T hoạt hóa làm khởi động quá trình mô ghép chống túc chủ, kích thích tăng sinh các lympho T khác gen cùng loài.

# Trình bày cơ chế miễn dịch trong các phản ứng thải bỏ mô ghép.

* Phản ứng thải bỏ mô ghép gây ra bởi hệ miễn dịch của cơ thể nhận. Có thể xảy ra sớm hoặc muộn và tùy thuộc vào:
* Mức độ không phù hợp kháng nguyên HLA giữa cơ thể cho và cơ thể nhận.
* Việc cơ thể nhận có mẫn cảm trước với các kháng nguyên phù hợp tổ chức của cơ thể hay không.
* Mức độ ức chế đáp ứng miễn dịch của cơ thể nhận (do sử dụng các biện pháp ức chế miễn dịch).
* Tổn thương của mô ghép chủ yếu là tổn thương mạch máu, trong đó vai trò chính là tế bào nội mạc vì chúng vừa là tế bào miễn dịch, vừa là tế bào đích trong cơ chế thải ghép.
* Với chức năng là tế bào miễn dịch, tế bào nội mạc mô ghép tập trung tế bào miễn dịch của người nhận đi vào mảnh ghép và trình diện kháng nguyên cho chúng nhận diện:
* Trên tế bào nội mạc có các protein dính đặc hiệu, trước hết là nhóm selectin có khả năng bám dính các bạch cầu làm cho chúng di chuyển chậm lại, làm tăng thời gian tiếp xúc giữa bạch cầu người nhận và tế bào nội mạc cơ quan ghép. Tiếp theo là các protein dính thuộc gia đình Ig, chúng làm tăng cường sự bám dính bền vững giữa bạch cầu và tế bào nội mạc. Kết quả là tế bào miễn dịch của vật chủ dính vào tế bào nội mạc của mô ghép một cách bền vững.
* Mặt khác tác dụng của các cytokin như IL-8, IL-1, IL-2, TNF làm dãn mạch, tăng tính thấm giúp các tế bào miễn dịch dễ di chuyển qua thành mạch vào lớp dưới nội mô.
* Cũng như tế bào đại thực bào và tế bào tua, tế bào nội mạc của mảnh ghép có khả năng giới thiệu kháng nguyên cho tế bào lympho T của người nhận, vì chúng có MHC-II, có protein dính và có thể tiết các IL-6, IL-1 làm tăng sinh lympho T.
* Kết quả của sự tập trung tế bào miễn dịch và sự giới thiệu kháng nguyên của tế bào nội mạc đã gây nên đáp ứng miễn dịch của cơ thể nhận mà hậu quả là các kháng thể và tế bào Tc mẫn cảm với kháng nguyên mô ghép, đã đến tác động vào tế bào nội mạc như là tế bào đích gây ra sự tổn thương mạch máu trong quá trình thải ghép tối cấp, cấp và mạn.

# Trình bày các bằng chứng về có đáp ứng miễn dịch chống ung thư­.

a. Trên thực nghiệm:

* Thí nghiệm ghép u ở chuột:
* Người ta tiến hành mẫn cảm chuột bằng ghép những mảnh sarcoma nhỏ, lấy từ chuột bị sarcoma cho một con chuột khác trong dòng thuần chủng. Sau khi khối u phát triển một thời gian, người ta thắt dần khối u làm cho máu không đến khối u, khối u sẽ teo và chết (thắt hoặc bằng cách cắt bỏ khối u). Sau một thời gian con chuột này được ghép lại mảnh sarcoma cùng loại thì mảnh ghép bị loại bỏ. Nhưng nếu ghép mảnh ghép loại khác thì nó không có hiện tượng thải ghép.
* Như vậy chuột đã có miễn dịch (mẫn cảm) với tế bào u loại nào thì không mắc u loại đó nữa.
* Tiêm cho chuột các tế bào ung thư đã bất hoạt bới hóa chất (mitocycin C hoặc tia xạ) sau đó tiêm tế bào ung thư sống cùng loại (lấy từ khối u thắt hoặc cắt không bất hoạt) thì ung thư không phát triển được.
* Nếu tiêm các tế bào ung thư đó cho chuột không được gây miễn dịch thì ung thư phát triển.
* Thí nghiệm trên chứng tỏ cơ thể vật chủ có đáp ứng miễn dịch đặc hiệu chống kháng nguyên ung thư.
* Ung thư do hóa chất:
* Gây miễn dịch cho nhóm chuột với tế bào ung thư đã được làm bất hoạt (ung thư gây bằng chất MC1). Sau đó:
* Nhóm A, được ghép lại tế bào ung thư cùng loại (MC1), dù chưa làm bất hoạt thì ung thư cũng không phát triển được.
* Nhóm B được ghép lại bằng ung thư cùng loại khác do MC2 và ghép lại bằng ung thư do virus (pyloma) thì thấy chúng đều phát triển thành ung thư.
* Chứng tỏ mỗi ung thư gây bởi hóa chất có kháng nguyên đặc biệt riêng. Hai kháng nguyên gây ra bởi một hóa chất MC1, MC2 nhưng ở hai cơ thể khác nhau hoặc hai cơ quan khác nhau, thậm chí hai phần khác nhau của cùng một cơ quan đều có kháng nguyên riêng cho từng khối u, không có phản ứng chéo với nhau và với ung thư do virus.
* Ung thư do virus:
* Các ung thư do 1 virus hoặc 1 hệ virus từ các mô khác nhau có kháng nguyên chung.
* Thí nghiệm 3 nhóm chuột được gây miễn dịch với ung thư do SV40(1) đã bất hoạt. Sau đó:
* Nhóm thứ nhất: Được ghép lại với ung thư do SV40(1) không bất hoạt. Ung thư không phát triển.
* Nhóm thứ hai: Được ghép lại với ung thư do SV40(2) không bất hoạt. Ung thư không phát triển.
* Nhóm thứ ba: Được ghép lại với ung thư do MuLV. Ung thư phát triển.
* Như vậy mẫn cảm bởi ung thư do SV40(1) chỉ có khả năng đáp ứng miễn dịch với KN do 1 hệ virus SV40(1) và SV40(2), không có khả năng đáp ứng với KN ung thư do hệ virus khác (MuLV).
* Chuột được gây miễn dịch với virus SV40(1), vẫn có khả năng chống lại tác dụng gây ung thư của SV40(2), nhưng bị ung thư do virus MuLV.

b. Ở người:

* Có nhiều điểm liên quan giữa miễn dịch và ung thư ở người. Ví dụ một số trường hợp tự thoái lui (chorio epithelioma, melanoma và neuroloma). Những trường hợp cơ thể không có globulin thì thường lymphoma phát triển; hoặc lympho sarcoma thường xuất hiện trong thiếu máu dung huyết tự miễn.
* Chưa gây được ung thư thực nghiệm ở người bằng virus nhưng thấy có mối liên quan giữa nhóm virus Herpes với một số ung thư ở người.
* Nhờ có kháng thể đơn clon, có thể phát hiện được một số kháng nguyên ung thư ở người bình thường: Kháng nguyên ung thư phôi thai AEP có trong ung thư gan, CEA trong ung thư đại tràng, v.v.
* Xác định kháng nguyên bằng thử nghiệm nuôi cấy tế bào hỗn hợp trong điều kiện dị gen, đồng gen.

# Nêu các cơ chế đáp ứng miễn dịch chống ung thư­: Bản chất, vai trò.

a. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu:

* Bản chất: Quá trình ly giải tế bào ung thư một cách tự nhiên mà không cần mẫn cảm trước nhờ các tế bào miễn dịch không đặc hiệu (đại thực bào, tiểu thực bào và tế bào NK). Đáp ứng miễn dịch loại này không cần có kháng thể và kháng nguyên đặc hiệu.
* Vai trò:
* Tế bào NK: Có khả năng loại bỏ các tế bào ung thư ghép, loại bỏ ghép tủy và ngăn cản di căn. Khi số lượng tế bào NK giảm trong máu ngoại vi thì đồng thời tiến triển bệnh tăng lên. Các hiệu quả chống ung thư của tế bào NK là đáp ứng miễn dịch tự nhiên (không đặc hiệu) và chúng được sử dụng trong miễn dịch trị liệu ung thư vay mượn.
* Đại thực bào: Có vai trò rất lớn trong việc hoạt hóa và ly giải mạnh các tế bào bình thường và các tế bào ung thư.
* Bạch cầu ái toan: Thực bào, tiêu diệt các tế bào ung thư theo cơ chế có tác dụng của bổ thể và phụ thuộc kháng thể.

b. Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu:

Đáp ứng miễn dịch dịch thể có vai trò không rõ ràng trong chống ung thư.

Đáp ứng miễn dịch tế bào:

* Bản chất: Loại miễn dịch chống kháng nguyên ghép phụ thuộc tế bào lympho T và các kháng nguyên glycoprotein bề mặt của các tế bào khác.
* Vai trò:
* Các phân tử MHC:
* Hiện diện trên bề mặt tế bào ung thư, là mục tiêu để tế bào lympho T nhận biết kháng nguyên và diệt các tế bào ung thư. Tế bào lympho T chỉ nhận biết kháng nguyên trong phân tử MHC.
* Một số tế bào ung thư có thể kích thích đáp ứng miễn dịch đủ để biểu lộ MHC, trong khi đó một số tế bào ung thư khác lại không gây được miễn dịch để có thể biểu lộ được MHC.
* Tế bào Tc:
* Tc có vai trò kiểm soát miễn dịch trên các tế bào bị ung thư do virus (ở dòng chuột nhắt và chuột cống). Tc ở máu ngoại vi người bị carcinoma và melanoma có khả năng ly giải các tế bào ung thư đó.
* Tc có khả năng đáp ứng lần thứ hai vì sau lần thứ nhất được mẫn cảm bởi kháng nguyên ung thư sẽ hình thành Tc nhớ. Vì vậy khi gặp lại ở các lần sau, kháng nguyên ung thư tương ứng sẽ giúp cho khả năng gây độc của Tc tăng và nhanh hơn lần đầu.
* Tc nhận biết kháng nguyên trên bề mặt tế bào ung thư cũng như kháng nguyên của tế bào nhiễm virus đều nhờ MHC. Tc và tế bào ung thư phải có cùng MHC.

# Trình bày cấu trúc của các phân tử MHC lớp II và chức năng của nó.

Phân tử MHC lớp II gồm hai chuỗi đa peptid α và β kết hợp không đồng hóa trị với nhau. Chuỗi α lớn hơn chuỗi β một ít do glycosyl hóa nhiều hơn. Cả hai chuỗi đều có đầu tận amin ngoại bào và đầu tận cacboxyl nội bào. Hơn 2/3 mỗi chuỗi là ở phần ngoại bào. Cả hai chuỗi đều do gen MHC đa hình mã hóa.

Các phân tử MHC có 4 vùng riêng biệt:

a. Vùng gắn peptid:

* Các đoạn ngoại bào của cả 2 chuỗi α và β đều được chia nhỏ thành 2 đoạn dài quãng 90 acid amin, được gọi là α1 và α2, β1 và β¬2. Chuỗi α1 và β1 gập lại để tạo thành nền là lá β có 8 lớp, đỡ 2 cánh α1 và β1, tạo nên rãnh gắn peptid. α1 của các phân tử lớp II không có cầu nối disunfua (trong khi β1 có).
* Tính đa hình của gen MHC lớp II tạo các bề mặt có cấu trúc hóa học đặc hiệu của rãnh, quyết định tính đặc hiệu và ái tính gắn peptid của rãnh, quyết định sự nhận biết đặc hiệu của TCR với phân tử MHC.

b. Vùng giống Ig:

* Cả 2 đoạn α2 và β2 của lớp II có các cầu nối di-sulfua bên trong chuỗi. Hai chuỗi này không đa hình.
* Tất cả các α2 của –DR đều giống nhau, nhưng khác với α2 của –DP hay –DQ.
* Các phân tử CD4+ của Th gắn với vùng giống Ig của các phân tử lớp II, do đó chỉ đáp ứng đặc hiệu trong giới hạn của các phân tử lớp II. Các tương tác này rất mạnh, chỉ bị phá vỡ trong điều kiện phân tử bị biến hình.

c. Vùng xuyên màng:

* Vùng xuyên màng của α2 và β2 có 25 acid amin kỵ nước, đều tận cùng bằng các acid amin kiềm, tiếp theo là 1 ái nước ngắn trong bào tương, tạo thành đâu tận cacboxyl của mỗi chuỗi đa peptid.

d. Vùng bào tương: Chưa được biết rõ ràng.

Các phân tử MHC lớp II có vai trò trong dẫn truyền tín hiệu và vùng nội bào có thể có vai trò chuyển thông tin qua màng.